

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. med. Alois Fürst  
Chirurgie

*PERIOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES REKTUMKARZINOMS –  
ENTWICKLUNG DES VERSORGUNGSSTANDES, LEITLINIENADHÄRENZ  
UND ERGEBNISQUALITÄT IM EINZUGSGEBIET  
DES TUMORZENTRUMS REGENSBURG*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska König

2016



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
Prof. Dr. med. Alois Fürst  
Chirurgie

*PERIOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES REKTUMKARZINOMS –  
ENTWICKLUNG DES VERSORGUNGSSTANDES, LEITLINIENADHÄRENZ  
UND ERGEBNISQUALITÄT IM EINZUGSGEBIET  
DES TUMORZENTRUMS REGENSBURG*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska König

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alois Fürst

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2017

## **Meiner Familie**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie und pathophysiologische Grundlagen des Rektumkarzinoms .....	1
1.2 Histopathologie und Tumorgrading .....	4
1.3 Präoperative Diagnostik und Therapie .....	7
1.4 Chirurgische Therapie .....	9
1.5 Neoadjuvante und adjuvante Therapie .....	14
1.6 Qualitätssicherung und Versorgungsforschung .....	16
1.7. Das Tumorzentrum Regensburg .....	19
1.8 Behandlung von Rektumkarzinompatienten .....	22
1.9 Bedeutung von Qualitätsindikatoren .....	23
1.10 Ausgewählte Qualitätsindikatoren für das Rektumkarzinom .....	26
<b>2. Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>29</b>
3.1 Studiendesign .....	29
3.2 Datengrundlage .....	29
3.3 Einschlusskriterien .....	30
3.4 Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde .....	32
3.5 Statistische Methoden und Analysen .....	33
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Beschreibung des Grundkollektivs .....</b>	<b>35</b>
4.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht .....	35
4.1.2 Lokalisation und pathohistologische Einteilung der Rektumkarzinome .....	37
4.1.3 Stadienverteilung und Tumorgrading .....	39
4.1.4 Zentrumsbehandlung im Patientenkollektiv .....	42
4.1.5 Chirurgische Therapie .....	44
4.1.6. Übersicht über die Therapieschemata aller Patienten des Kollektivs .....	50
<b>4.2 Perioperative Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel .....</b>	<b>52</b>
4.2.1 Häufigkeitsverteilung, Zeitverlauf und Zentrumsbehandlung der neoadjuvanten Therapie als Qualitätsindikator .....	52
4.2.2 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Therapieschemata nach Leitlinien .....	56
4.2.3 Zeitlicher Verlauf perioperativer Therapieschemata nach Leitlinien .....	60
4.2.4 Zeitliche Entwicklung der Zentrumsbehandlung und der leitliniengerechten Therapie nach Zentrumsstatus .....	63
<b>4.3 Klinische und pathologische Einflussfaktoren auf die Therapie bei UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel .....</b>	<b>68</b>
4.3.1 Prätherapeutische Einflussfaktoren auf die Therapie .....	68
4.3.2 UICC-Stadium und Grading als Einflussfaktoren auf die Therapie .....	75
4.3.3 Postoperative histologische und pathologische Einflussfaktoren .....	83

<b>4.4. Überlebens- und Rezidivraten der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel.....</b>	<b>94</b>
4.4.1 Kaplan-Meier-Schätzer .....	94
4.4.1.1 Gesamtüberleben (OAS) .....	94
4.4.1.1.1 Überleben nach neoadjuvanter Behandlung.....	95
4.4.1.1.2 Überleben nach Therapieschemata.....	96
4.4.1.1.3 Überleben von Patienten mit UICC-Stadium II und III im Vergleich nach neoadjuvanter Behandlung .....	100
4.4.1.1.4 Überleben von Patienten mit UICC-Stadium II und III im Vergleich nach Therapieschemata.....	102
4.4.1.2 Rezidivraten .....	105
4.4.1.2.1 Rezidivrate nach UICC-Stadium.....	107
4.4.1.2.2 Rezidivraten nach neoadjuvanter Behandlung .....	110
4.4.1.2.3 Rezidivraten nach Therapieschemata .....	113
4.4.1.3 Rezidivfreies Überleben (RFS) .....	117
4.4.1.3.1 Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium .....	120
4.4.1.3.2 Rezidivfreies Überleben nach neoadjuvanter Behandlung .....	122
4.4.1.3.3 Rezidivfreies Überleben nach Therapieschemata .....	124
4.4.1.4 Zusammenschau der Überlebens- und Rezidivhäufigkeiten .....	129
4.4.2 Überlebensanalysen mit Cox-Regression.....	130
4.4.2.1 Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Behandlung .....	130
4.4.2.2 Gesamtüberleben nach Therapieschemata .....	133
4.4.2.3 Rezidivfreies Überleben nach neoadjuvanter Therapie .....	137
4.4.2.4 Rezidivfreies Überleben nach Therapieschemata .....	140
4.4.2.5 Zusammenschau der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse .....	144
4.4.3 Überlebensanalysen mit Cox-Regression nach Zentrumsbehandlung .....	145
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>151</b>
<b>5.1 Zusammenfassungen der Untersuchung und der Ergebnisse.....</b>	<b>151</b>
5.1.1 Patienten, Methodik und Basisdaten .....	151
5.1.2 Häufigkeitsverteilungen der perioperativen Therapieschemata .....	151
5.1.3 Ergebnisqualität nach Therapie und UICC-Stadium.....	152
<b>5.2 Vergleich der Ergebnisqualität perioperativer Therapieschemata mit anderen Studien.....</b>	<b>155</b>
5.2.1 Kurzbeschreibung relevanter Studien und ihrer Hauptergebnisse zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms .....	155
5.2.2 Vergleich der Ergebnisse nach neoadjuvanter Therapie .....	160
5.2.3 Vergleich der Ergebnisse nach Therapiegruppen.....	163
5.2.4 Vergleich der Ergebnisse nach UICC-Stadium.....	172
<b>5.3 Kritische Beurteilung der Arbeit hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte .....</b>	<b>176</b>
5.3.1 Methodische Nachteile .....	176
5.3.2 Inhaltliche Nachteile .....	177
5.3.3 Methodische Vorteile .....	179
5.3.4 Inhaltliche Vorteile.....	180
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>182</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>184</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>190</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>195</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADT: Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren  
adj. RT/CT/RCT: adjuvante Radiotherapie/Chemotherapie/Radiochemotherapie  
AL: *Anastomotic Leakage*  
APR: Abdominoperineale Resektion  
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V.  
ÄZQ: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
BÄK: Bundesärztekammer  
BMG: Bundesministerium für Gesundheit  
BMI: *body mass index*  
BQS: Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung; Institut für Qualität und Patientensicherheit  
CEA: *Carcino Embryonale Antigene*  
COX-2: Cyclooxygenase 2  
CRC: Kolorektales Karzinom  
CRM: *circumferential resection margin*  
CT: Computertomografie  
DFS: *disease free survival*  
DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
DKG: Deutsche Krebsgesellschaft  
DKH: Deutsche Krebshilfe  
DRU: digital-rektale Untersuchung  
EUS: endosonografischer Ultraschall  
FAP: Familiäre Adenomatöse Polyposis  
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Gy: Gray  
HNPCC: *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*  
HR: Hazard Ratio  
ICD: *International Statistical Classification of Diseases*  
ISR: Intersphinkteräre Resektion  
KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister  
LAR: *low anterior resection*  
LK: Lymphknoten  
LR: Lokalrezidiv  
MSI: Mikrosatelliteninstabilität  
MRT: Magnetresonanztomographie  
neoadj. RT/RCT: neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie  
neoadj. RT/RCT + adj. CT: neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie  
OAS: *overall survival*  
pCR: *pathological complete response*  
PME: partielle mesorektale Exzision  
RCT: Radiochemotherapie  
RFS: rezidivfreies Überleben  
TME: totale mesorektale Exzision  
TNM: TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes=Lymphknoten, Metastase)  
UICC: *Union internationale contre le cancer*  
WHO: *World Health Organization*  
5Y-DFS: *5-year disease free survival*  
5-FU: 5-Fluorouracil  
5Y-OAS: *5-year overall survival* (analog: 10Y-OAS)  
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall



# 1. Einleitung

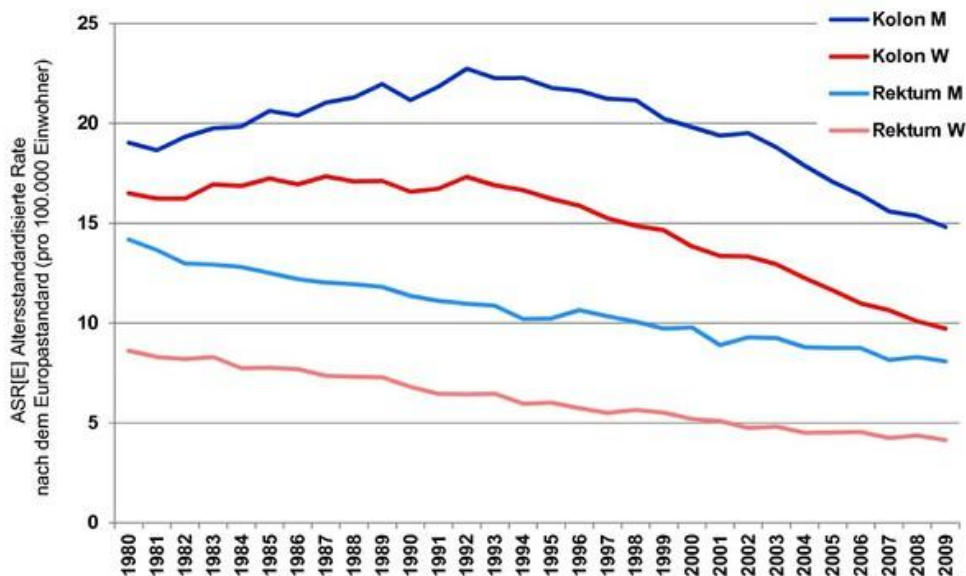
## **1.1 Epidemiologie und pathophysiologische Grundlagen des Rektumkarzinoms**

Etwa ein Drittel aller kolorektalen Karzinome (CRC) sind Rektumkarzinome, wobei Darmkrebs geschlechtsübergreifend die zweithäufigste Krebsart in der westlichen Welt darstellt. An erster Stelle liegt bei den Frauen das Mammakarzinom und bei den Männern das Prostatakarzinom (RKI 2013).

Nach dem internationalen Dokumentationssystem gelten als Rektumkarzinome Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihres Abstandes von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12-16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6-<12 cm) und des unteren Rektumdrittels (<6 cm) unterteilt (Schmiegel, Pox 2008).

Die Anzahl der jährlich diagnostizierten Rektumkarzinome steigt, unter anderem bedingt durch den zunehmend früheren Diagnosezeitpunkt, durch verbesserte technische Möglichkeiten und vermehrte Wahrnehmung der Möglichkeit der Darmkrebsvorsorge. Ein weiterer Grund ist die ansteigende Lebenserwartung, denn 90% der CRC treten nach dem 50. Lebensjahr auf (Klein et al. 2003), nur etwa 10% der CRC hingegen vor dem 55. Lebensjahr (RKI 2013). Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) prognostizierte eine weitere Zunahme der Darmkrebsneuerkrankungen von 8,34% für das männliche Geschlecht und 3,5% für Frauen, innerhalb des Zeitraumes 2008-2012 (Kaatsch et al. 2012).

Die Mortalitätsrate hat sich in Deutschland in den letzten dreißig Jahren in etwa halbiert (s. Abb. 1) (Pritzkuleit et al. 2011). Alleine innerhalb der letzten zehn Jahre weisen altersstandardisierte Daten einen geschlechtsübergreifenden Rückgang der Mortalität von mehr als 20% auf (RKI 2012). Die 5-Jahresüberlebensrate (5Y-OAS) für CRC in Deutschland stieg im Zeitraum 2004-2006 von 60,6% auf 65% an, wobei bei Frauen eine signifikant höhere Überlebensrate zu verzeichnen ist (Majek et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass dies teilweise auf hormonelle Faktoren, wie zum Beispiel den Östrogenspiegel als schützenden Faktor, zurückzuführen ist (Barzi et al. 2013, Lin et al. 2012). Für Rektumkarzinome alleine besteht in diesem Zeitraum eine 5-Jahresüberlebensrate von 60,7% (Majek et al. 2012).



**Abbildung 1: Altersstandardisierte Mortalität von Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Deutschland (pro 100.000 Einwohner) im Zeitraum 1980-2009, aufgeschlüsselt nach Geschlecht (Pritzkeleit et al. 2011)**

Die ansteigenden Überlebensraten sind auf verschiedene medizinische Entwicklungen zurückzuführen. Einen grundlegenden Schlüsselfaktor stellte die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) als Goldstandard in der Operationstechnik durch R.J. Heald vor etwa zwanzig Jahren dar (Heald et al. 1982). Desweiteren führen vermehrte primärpräventive Maßnahmen und somit die Krebsfrüherkennung (Majek et al. 2012, Brenner et al. 2013), aber auch verbesserte, standardisierte Therapietechniken, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und regelmäßige Nachsorgen durch Stärkung der Patientenorientierung zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensziffern. Durch verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit und Inkrafttreten des nationalen Krebsplanes im Juni 2008 in Kooperation vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), der deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und der deutschen Krebshilfe (DKH) wird diese Entwicklung in jüngster Zeit verstärkt vorangetrieben (BMG, Deutsche Krebshilfe, DKG, ADT 2012).

Die Mehrzahl aller Rektumkarzinome entstehen aus benignen polypösen Vorstufen und Adenomen. Diese können vom villösen, tubulären oder gemischten Typ sein und sind je nach Typ, Größe und Dysplasiegrad mit einem unterschiedlich hohen Malignitätsrisiko assoziiert. 90% der Adenome sind kleiner als 1 cm und bergen 1% Malignitätsrisiko, Adenome größer als 1 cm hingegen, sind mit 10% Wahrscheinlichkeit maligne entartet (Valentini et al. 2012). Weiterhin kann man histopathologisch verschiedene Dysplasiegrade der Polypenschleimhautzellen differenzieren und somit, je nach Grad der Veränderung, zwischen „low-grade“ und „high-grade“ Dysplasien unterscheiden (Valentini et al. 2012).

Die Ätiologie des Rektumkarzinoms ist durch viele verschiedene Faktoren bedingt. Exogene Umweltfaktoren einerseits (z.B. Ernährung, Lebensstil), sowie genetische und andere endogene Faktoren (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) andererseits.

Unter anderem erhöhen Adipositas, Diabetes mellitus, das Metabolische Syndrom und Bewegungsmangel das Risiko für die Entstehung von kolorektalen Karzinomen. Zudem gelten übermäßiger Konsum von rotem Fleisch und gesättigten Fettsäuren, sowie ballaststoff- und gemüsearme Ernährung als negative Faktoren, in Hinblick auf das Risiko an Darmkrebs zu erkranken (Aleksandrova et al. 2011, Kaatsch et al. 2012). Auch das Outcome nach der operativen Versorgung des Primärtumors steht in einem engen Zusammenhang mit Lifestylefaktoren. So kam eine landesweite Studie in Dänemark zu dem Ergebnis, dass ein BMI-Wert ( $\text{kg/m}^2$ )  $>30$ , Tabak- und Alkoholkonsum, sowie die körperliche Fitness, in unterschiedlichem Ausmaß signifikante Einflüsse auf die 30-Tage-Mortalität (post-operativ), Wundheilungsstörungen, Thrombosen und generell auf erhöhte Komplikationsraten haben (Nickelsen et al. 2005).

Die genetische Grundlage der malignen Entartung beruht auf einer Reihe von Mutationen in Onkogenen (z.B. K-Ras) und Tumorsuppressorgenen (z.B. APC-Gen, p53-Gen), die zu chromosomaler Instabilität und Entartung der Zellen führen - der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz. Zudem kann Mikrosatelliteninstabilität (MSI) zu Fehlern im DNA-Reparatursystem während der Replikation führen. Diese Instabilität ist durch Mutationen in *Mismatch-Repair*-Genen bedingt und führt zu *Frame-Shift*-Mutationen. Die Anzahl der Mutationen insgesamt ist beim Rektumkarzinom signifikant höher als beim CRC, jedoch ist die MSI besonders häufig beim CRC (Frattini et al. 2004). Desweiteren findet sich beim Rektumkarzinom häufig (90% der Fälle) eine Überexpression der COX-2 (Valentini et al. 2012).

Bei kolorektalen Karzinomen unterscheidet man hereditäre und sporadische Formen. Während beim hereditären Karzinom ein mutiertes Allel bereits mitvererbt wird und somit nur noch eine Allelmutation auf dem Weg zur malignen Entartung fehlt, bedarf es bei den sporadischen Formen der Mutation beider Allele. Beispiele für hereditäre Formen sind die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) (Mutation im APC-Gen auf Chromosom 5), oder das hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) (Mutation in den *Mismatch-Repair*-Genen), die beide autosomal-dominant vererbt werden.

Die Metastasierung des Rektumkarzinoms erfolgt auf verschiedenen Wegen: Per continuitatem, sich radiär und intramural in das mesorektale Fettgewebe ausbreitend, sowie lympho- und hämatogen. Am Häufigsten finden sich Lebermetastasen (75%), aufgrund der hämatogenen Streuung in den Pfortaderkreislauf, jedoch sind durch den venösen Abfluss in die Vena cava inferior auch Lungenmetastasen (15%) möglich. Weitere seltenere Metastasie-

rungswege führen unter anderem in Skelett, Gehirn, Nieren und Nebennieren (Klein et al. 2003).

## 1.2 Histopathologie und Tumorgading

Adenokarzinome machen den Großteil der Rektumkarzinome aus, mit einem Anteil von 95-98% (Klein et al. 2003, Senn et al. 2001). Seltenerer Formen sind muzinöse Adenokarzinome (5-10%), primäre Siegelringzellkarzinome (1%), sowie undifferenzierte Karzinome (1%).

Desweiteren kommen kleinzellige Karzinome (entsprechen histologisch dem kleinzelligen Bronchialkarzinom), maligne Lymphome, Plattenepithelkarzinome, oder auch endokrine Tumore vor (Klein et al. 2003). Hinsichtlich der Prognose sind Adenokarzinome des Rektums mit einem relativen 5-Jahresüberleben von 73,9% den anderen Tumortypen überlegen. Hier liegen die Werte zwischen 41,9%-61,8% (Majek et al. 2012).

Je nach histologischem Differenzierungsausmaß des Tumorgewebes werden mehrere Grade unterschieden, die mit einer unterschiedlich hohen Progressionsneigung und somit Malignität der Tumorentitäten einhergehen (s. Tab. 1).

Die *World Health Organisation* (WHO) hat hierzu eine Einteilung in G-Kategorien erschaffen, die für alle Tumoren des Verdauungstraktes einheitlich gilt (Senn et al. 2001). Alternativ zu der vierfachen Unterteilung kann man auch zusammenfassend zwischen „niedrig-maligne“ (G1-2) und „hoch-maligne“ (G3-4) unterscheiden (Klein et al. 2003).

**Tabelle 1: G-Kategorien der Tumordifferenzierung nach WHO (Senn et al. 2001): Differenzierungsgrad der Tumorzellen und Tumorzelltyp**

Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar	
G1	gut differenziert, wenig Mitosen	ausschließlich drüsiges Wachstum
G2	mäßig differenziert	mindestens 25% solider Tumorzellanteil
G3	schlecht differenziert, viele Mitosen	mindestens 75% solider Tumorzellanteil
G4	undifferenziert, anaplastisch	mikroskopische Unterscheidung der Tumorzelltypen nicht mehr möglich

In den vergangenen Jahrzehnten wurden unterschiedliche Staging-Systeme entwickelt, die öfters revidiert, ausgeweitet und zusammengefügt wurden. Ziel war es, anhand der Tumormorphologie und dem Ausbreitungs- und Wachstumsverhalten spezielle Kriterien zu definieren, die die Entscheidung hinsichtlich eines kurativen oder nicht-kurativen Operationsansatzes erleichtern sollten. 1932 entwickelte der britische Pathologe Cuthbert Dukes eine Klassifikation für das Rektumkarzinom, die im Laufe der Jahrzehnte erweitert wurde und, auf das Kolonkarzinom ausgedehnt, bis heute in der Literatur und im klinischen Alltag zu finden ist

(Klein et al. 2003). Der Franzose Pierre Denoix entwickelte 1943-1952 die erste TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes=Lymphknoten, Metastase). Seit 1950 wird diese durch die UICC weiterentwickelt und ist mittlerweile im Januar 2010 in der 7.Auflage erschienen (Wittekind 2010).

Die TNM-Kategorie des Tumors steht in starkem Zusammenhang mit der Prognose, da sie wichtige Malignitätskriterien beinhaltet, wie Infiltrationstiefe/Ausdehnungsgrad (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasenstatus (M) (s. Tab. 2) (Klein et al. 2003).

Weiterhin gibt es neben den „TNM“-Kategorien weitere Prä- und Suffixe, die Hinweise auf den Klassifizierungszeitpunkt und die Methode geben, also prä- oder posttherapeutisch beziehungsweise endoskopisch, röntgenologisch, klinisch oder pathologisch (s. Tab. 3) ([www.onkologie2013.de](http://www.onkologie2013.de)). Beim Rektumkarzinom werden bei den Rezidiven Lokalrezidive/lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasenrezidive unterschieden. Hierbei ist ein lokoregionäres Rezidiv das Wiederauftreten des Tumors im Gebiet des Primärtumors und/oder in dessen Lymphabflussgebiet nach erfolgter R0-Resektion. Ein Fernmetastasenrezidiv hingegen beschreibt ein erneutes Auftreten von Tumorgewebe in einem anderen Gebiet als dem ursprünglich befallenen Gewebe, beziehungsweise nicht in dem Lymphabflussgebiet des Tumors nach erfolgter R0-Resektion.

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (Klein et al. 2003)(Wittekind et al. 2010)**

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch Muscularis propria in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 3: Prä- und Suffixe der T-Klassifikation zur genaueren Differenzierung des T-Status des Tumors (UICC-TNM-Klassifikation) (www.onkologie2013.de)**

p	pathologisches Stadium	m	multiple Tumoren der gleichen Region
c	klinisches Stadium	is	Carcinoma in situ
r	Rezidiv	cy	zytologisch
u	Ultraschalldiagnostik		
y	Zustand nach Therapie		
a	Autopsie		

Neben den oben genannten Kriterien wird weiterführend postoperativ eine Angabe bezüglich der Vollständigkeit des entfernten Tumorgewebes gemacht, welche eine wichtige Aussage über die Operationsqualität liefert (s. Tab. 4) (UICC-TNM-Klassifikation).

**Tabelle 4: R-Status nach TNM-Klassifikation zur Beurteilung des Residualtumors (Klein et al. 2003)**

Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor nachweisbar
R1	nur histologisch nachweisbarer Residualtumor
R2	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor, bzw. nicht resektable Metastasen
R2a	makroskopischer Nachweis
R2b	histologische Sicherung

Die TNM-Klassifikation bildet die Grundlage für das Tumor-Staging, also die Angabe des Tumorstadiums. Das Tumorstadium entscheidet nicht nur über das weitere therapeutische Vorgehen, vielmehr haben T- und N-Status auch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf die krankheitsfreie Überlebenszeit (Huh et al. 2008). Die UICC-Stadieneinteilung (s. Tab. 5) wird als Goldstandard angesehen, am häufigsten verwendet und beinhaltet als Basis das TNM-System. Seit der zweiten Auflage ist das „*American Joint Committee on Cancer*“ an deren Ausarbeitung beteiligt, wodurch auch ihre Popularität auf internationaler Ebene erklärt werden kann. Die Dukes-Klassifikation (Dukes A-C) wird im ärztlichen Alltag noch häufig verwendet, gilt jedoch mittlerweile als von der UICC-Klassifikation überholt (www.onkodin.de).

**Tabelle 5: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Wittekind et al. 2010, [www.onkodin.de](http://www.onkodin.de))**

Stadium 0	Stadium I	Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IIIC	Stadium IV
Tis	T1,T2	T3	T4	T1,T2	T3,T4	jedes T	jedes T
N0	N0	N0	N0	N1	N1	N2	jedes N
M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M1

### **1.3 Präoperative Diagnostik und Therapie**

Vor der chirurgischen Tumorexzision sind einige Untersuchungen notwendig, um die Ausmaße des Tumors, eventuelle Zweitumore an anderer Stelle im Rektum, oder auch Fernmetastasen zu erkennen und diese in die Therapieplanung miteinbeziehen zu können (Schmiegel, Pox 2008).

An erster Stelle steht hierbei die digital-rektale Untersuchung. Der Untersucher erreicht durch Palpation in etwa eine Höhe von 8 cm ab ano (Valentini et al. 2012). Er kann hierdurch eine orientierende Beurteilung treffen, bezüglich des Sphinktertonus, des Schleimhautstatus (Vorhandensein von Ulzera), der Ausmaße des Tumors, sowieso dessen Verwachsung mit umliegenden Strukturen (Schmiegel, Pox 2008, Valentini et al. 2012). Mit diesem Test werden etwa ein Drittel aller Karzinome im unteren Rektum ertastet (Klein et al. 2003).

Mithilfe der rigiden Rektoskopie kann der genaue Tumorabstand zur Linea anocutanea detektiert werden, sowie Biopsien zur Dignitätsbestimmung entnommen werden.

Besonders die tiefliegenden Tumore (Abstand zum analen Rand <4 cm), die mit einer tiefen Rektumresektion behandelt werden müssen, bergen für die Patienten das Risiko der postoperativen fäkalen Inkontinenz (Lange et al. 2007, Lange et al. 2008). Bei Operationen die den Sphinkterapparat tangieren, wird präoperativ mittels anorektaler Manometrie die Sphinkterleistung gemessen. Diese Messung macht man zudem bei älteren Patienten und Patienten, bei denen eine koloanale Anastomose geplant ist (Klein et al. 2003).

Weiterer obligater Bestandteil ist die perkutane Abdomensonografie als orientierende Untersuchung. Dadurch können organübergreifende Prozesse detektiert werden, abdominelle Metastasen (z.B. in Leber, Galle, Lymphknoten oder Niere), sowie freie Flüssigkeit im Bauchraum (Klein et al. 2003, Schmiegel, Pox 2008).

Beim CRC treten in bis zu 5% der Fälle synchrone Karzinome auf, die es nicht zu übersehen gilt. Darum wird präoperativ, insofern möglich, eine komplette koloskopische Untersuchung durchgeführt. Ist die initiale Koloskopie, zum Beispiel aufgrund einer Stenoseproblematik, präoperativ nicht möglich, so empfehlen die aktuellen S3-Leitlinien eine Koloskopie 3-6 Monate postoperativ (DKG, AWMF, DKH 2014). Als alternatives präoperatives Detektionsver-

fahren von malignen Zweitbefunden bei stenosierenden Tumoren wird der Kolonkontrasteinlauf als Doppelkontrastuntersuchung empfohlen (Schmiegel, Pox 2008, Klein et al. 2003, Senn et al. 2001).

Der *Carcino Embryonale Antigene*-Spiegel (CEA) wird routinemäßig präoperativ erfasst. Der Tumormarker zeigt jedoch geringe Spezifität bei einer hohen Schwankungsbreite von 30-70% (Klein et al. 2003) und ist auch bei vielen anderen Prozessen möglicherweise erhöht, beispielsweise nach einer Koloskopie, bei einer Pankreatitis, Leberzirrhose oder bei Rauchern (Renz 2009). Auch andere maligne Erkrankungen, wie Lungen-, Magen-, oder Pankreas-Karzinome können mit erhöhten CEA-Werten einhergehen (Klein et al. 2003, Renz 2009). Der CEA-Spiegel korreliert mit der Tumormasse und ist für den Verlauf der Therapie und für die Erkennung von Rezidiven relevant (Renz 2009).

Neueste Studien zeigen jedoch, dass ein niedriger präoperativer CEA-Spiegel und eine pathologisch komplette Remission (pCR) nach präoperativer Radiochemotherapie in positiver Korrelation miteinander stehen (Wallin et al. 2013), wohingegen erhöhte präoperative CEA-Spiegel schlechter auf neoadjuvante Chemotherapie ansprechen (Restivo et al. 2013). Zudem geht aus einer Schweizer Studie hervor, dass ein erhöhter CEA-Wert ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei Stadium I-III Rektumkarzinomen ist (Tarrantino et al. 2012).

Weiterhin wird standardisiert ein Röntgenthorax in zwei Ebenen durchgeführt, unter anderem zur Detektion von Metastasen der Lunge oder des Lymphsystems.

Im Hinblick auf die weitere Therapie sind die genaue Lokalisation und der Ausdehnungsgrad des Tumors von großer Bedeutung. Informationen über Infiltrationstiefe, Beziehung zum mesorektalen Gewebe, Lymphknotenbeteiligung und Anschluss an Gefäßsysteme sind entscheidend, insbesondere um Voraussagen hinsichtlich des Nutzens einer neoadjuvanten Radiochemotherapie treffen zu können.

Die Endosonografie gilt hier als Basismaßnahme zur Kategorisierung des Tumors nach dem TNM-UICC-System. Bis zu einer Höhe von ca. 12 cm ab ano können Eindringtiefe, Lymphknotenbefall und Sphinkterbeteiligung suffizient beurteilt werden (Klein et al. 2003). Bezüglich des T-Status weist der endosonografische Ultraschall (EUS) im Durchschnitt eine hohe Sensitivität von 80-90% auf, die Sensitivität des N-Status ist mit 70-80% etwas geringer (Dietrich 2008). Die Werte die man hierzu in der Literatur finden kann schwanken jedoch. Eine multizentrische Studie hat, unter Einbeziehen von 75 Kliniken, den uT-Status mit dem pT-Status verglichen und eine Sensitivität des EUS von lediglich 63,3% festgestellt (Marusch et al. 2002). Eine andere große Metaanalyse (mit knapp 5000 Patienten) beschreibt einen korrekten T-Status durch EUS in 87% der Fälle, was im Vergleich zu Magnetresonanztomographie (MRT) (84%) und Computertomographie (CT) (73%) eine Überlegenheit bedeutet

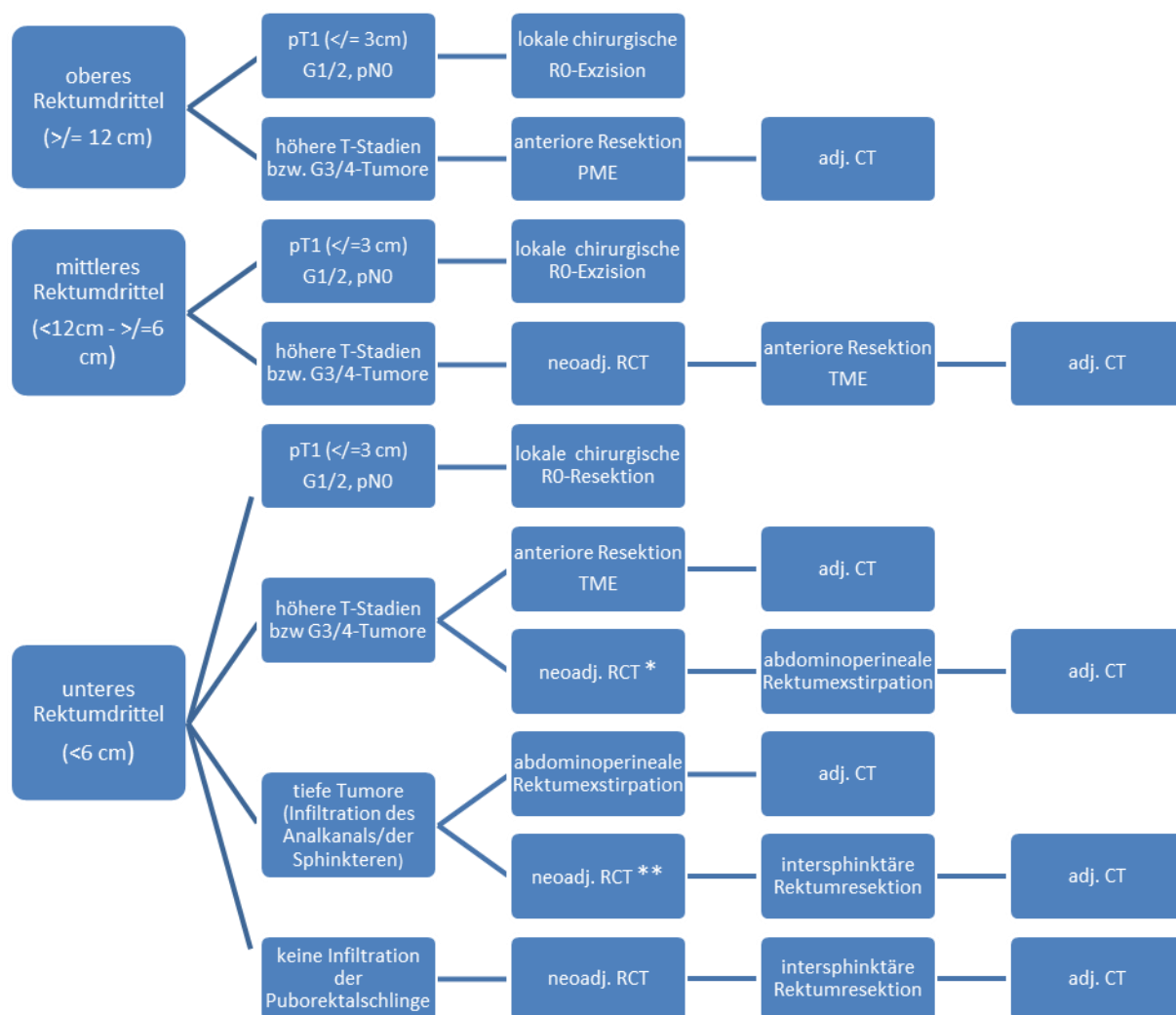


(Kwok et al. 2000). Die Varianz hängt wohl auch stark von der Erfahrung des Untersuchers ab (Marusch et al. 2002). Es besteht die Gefahr des „*Overstagings*“, wenn entzündliche oder fibrosierende Reaktionen des umgebenden Gewebes fehlgedeutet werden. Weitere Probleme ergeben sich dadurch, dass nicht die komplette mesorektale Faszie beurteilt werden kann, wodurch die Vorhersagekraft hinsichtlich des Nutzens einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) beschränkt ist. Die Endosonografie eignet sich somit vor allem für T1- und T2-Tumore (Kwok et al. 2000, Valentini et al. 2012).

Zudem können echoarme Lymphknotenbereiche sowohl metastatische Veränderungen, als auch benigne entzündliche Prozesse als Ursache haben (Valentini et al. 2012, Dietrich 2008). Im Allgemeinen gilt die Erhebung des N-Status als weniger sensitiv und schwieriger als der T-Status. Dies belegen mehrere Metaanalysen und systematische Reviews, die die drei Bildgebungsverfahren EUS, MRT und CT miteinander vergleichen (Hermanek et al. 2010).

## **1.4 Chirurgische Therapie**

Die Entscheidung zu einem der möglichen chirurgischen Therapieverfahren wird maßgeblich von der UICC-Klassifikation des Tumors und der Höhenlokalisation abhängig gemacht (s. Abb. 2) (Schmiegel, Pox 2008, DKG, AWMF, DKH 2014). In den meisten Fällen wird eine radikale chirurgische Therapie durchgeführt, lokale Exzisionen sollten nur bei „*low-risk*“ Tumoren (T1/N0/M0) mit einem Durchmesser von 3 cm oder weniger und Gradingkategorie G1/2 in Erwägung gezogen werden. Radikale chirurgische Therapieoptionen beinhalten die komplette Entfernung der lokalen Lymphknoten, mitsamt des umgebenden mesorektalen Fett- und Bindegewebes (ohne Coning) und eine Entfernung des Tumors mit ausreichend großem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe, der je nach Operationsprinzip und Tumormöhe variiert. Der Plexus hypogastricus superior und inferior, beziehungsweise die Nn. hypogastrici sollen hierbei geschont werden (Schmiegel, Pox 2008, DKG, AWMF, DKH 2014, Klein et al. 2003).



\* minimaler aboraler Sicherheitsabstand 2 cm nicht möglich

\*\* downsizing durch neoadjuvante RCT möglich

neoadj. RCT: neoadjuvante Radiochemotherapie

adj. CT: adjuvante Chemotherapie

PME: Partielle mesorektale Exzision

TME: Totale mesorektale Exzision

**Abbildung 2: Flussschema der chirurgischen Therapie von Rektumkarzinompatienten nach den S3-Leitlinien 2013 Kolorektales Karzinom (DKG, AWMF, DKH 2014)**

Tumore im oberen Drittel des Rektums werden nach dem Prinzip der partiellen mesorektalen Exzision (PME) entfernt. Hierbei soll ein Abstand (in vivo) von 5 cm zum distalen Tumorrund eingehalten werden, um mikroskopisch kleine Metastasen in diesem Bereich mit zu entfernen, die vor allem bei G3/4-Tumoren vorkommen können (Schmiegel, Pox 2008, DKG, AWMF, DKH 2014, Law et al. 2004). Die PME zeigt sich im Vergleich zur TME als vorteilhaft für hoch gelegene Tumoren, da sie in der Regel mit geringeren Blutverlusten, kürzerer Ope-

rationsdauer und kürzerem Krankenhausaufenthalt verbunden ist (Lawet al. 2004), wobei die Lokalrezidivrate nicht erhöht ist.

Für Karzinome des mittleren und unteren Drittels hat sich in den vergangenen zwanzig Jahren die Technik der totalen mesorektalen Exzision (TME) als Goldstandard herauskristallisiert. R.J. Heald, Entwickler dieser Technik, fand heraus, dass häufig Metastasierungen im mesorektalen Fettgewebe auftreten und man durch komplette „*en-bloc*“-Resektion mit Präparation zwischen der Fascia pelvis visceralis und der Fascia pelvis parietalis, aufgrund der dortigen Gefäßarmut und durch Mitentfernung der Lymphknoten, die Lokalrezidivrate stark vermindern kann und ein besseres Outcome der Patienten die Folge ist (Heald et al. 1998, Schneider et al. 2011). Wenn im Folgenden in der Arbeit der Begriff „Lokalrezidiv“ gebraucht wird, so ist darunter exakter der weitere Begriff eines lokoregionären Rezidivs zu verstehen, da bei Rektumkarzinomen die Rezidive gehäuft in den regionären Lymphknotenstationen auftreten. Durch diese Technik der totalen mesorektalen Exzision konnte die Lokalrezidivrate von rund 30% auf 4-8% reduziert werden (Schneider et al. 2011, Heald et al. 1998, Enker 1997). Wichtig ist hierbei der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM), wobei die Infiltration des Tumors in die mesorektale Faszie, sowie ein Abstand  $\leq 1\text{mm}$  zum zirkumferentiellen Resektionsrand, mit erhöhten Lokalrezidivraten einhergehen (Bosch et al. 2012, Nagtedaal 2005, Quirke et al. 2009). Auch die Anzahl der resezierten Lymphknoten korreliert mit der Rezidivrate (Kotake et al. 2012, Schneider et al. 2011, Hermanek et al. 2010, Merkel et al. 2010), wobei mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden sollten (Schmiegel, Pox 2008). In einer aktuellen multivariaten Datenanalyse der Erlangerer „*Registry of Colorectal Carcinoma*“, wurden Daten eines Zeitraumes von zwanzig Jahren hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen der Anzahl der untersuchten Lymphknoten und der Lokalrezidivrate untersucht. Hierbei fand man vier oder mehr beteiligte Lymphknoten als unabhängigen Risikofaktor für Lokalrezidive, auch bei der TME, wobei kein Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate zwischen N0- und N1-Tumoren festgestellt wurde. Der limitierende Faktor einer reliablen Statuserhebung lag bei den bildgebenden Verfahren (Hermanek et al. 2010).

Weiterhin ist die Qualität des TME-Präparates entscheidend für das Outcome der Patienten, die vor allem mit der Quirke-Klassifikation beurteilt wird (s. Abb. 3) und einen entscheidenden Risikofaktor für Lokalrezidive darstellt (Garlipp et al. 2012, Quirke et al. 2009).

Qualitätsgrad 1 (poor – *muscularis propria plane*): Defekte oder Einrisse bis zur Muscularis Propria, irreguläres Mesorektum und zirkumferentieller Resektionsrand

Qualitätsgrad 2 (suboptimal – *intramesorectal plane*): irreguläre mesorektale Oberfläche, Muscularis Propria nicht berührt, moderates/geringes *Coning*

Qualitätsgrad 3 (optimal – *mesorectal plane*): glatte mesorektale Oberfläche, ausreichender Sicherheitsabstand, keine Defekte im Mesorektum, kein *Coning* zum distalen Rand

**Abbildung 3: Quirke-Klassifikation zur Beurteilung der Qualität des TME-Präparates (Quirke et al. 2009)**

Auch die Kriterien der Mercury-Klassifikation (s. Abb. 4), die 2002 auf der Grundlage der M.E.R.C.U.R.Y.-Studie entwickelt wurden, werden oft als Basis für eine Angabe zur Qualität des TME-Präparates verwendet (Taylor et al. 2011, Riemann et al. 2008).

Grad 1: Intaktes Mesorektum, mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5mm, kein Coning
Grad 2: mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche, mäßiges Coning, Muscularis propria nicht sichtbar
Grad 3: wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria

**Abbildung 4: Mercury-Klassifikation zur Beurteilung der Qualität des TME-Präparates (Riemann et al. 2008)**

In einer aktuellen multizentrischen Datenanalyse mit 4606 Patienten konnte der Zusammenhang zwischen TME-Qualität und der Lokalrezidivrate bestätigt werden (Garlipp et al. 2012), bei optimaler TME-Qualität (87,7%) fand man eine Lokalrezidivrate von 3,5% und bei suboptimaler Qualität (12,3%) eine Rate von 6,5%.

Bei Tumoren im unteren Rektumdrittel ist der nach Möglichkeit einzuhaltende Sicherheitsabstand abhängig von der Dignität des Karzinoms, wobei bei „*Low-risk*“-Tumoren ein Abstand von 1-2 cm als ausreichend angesehen wird, bei schlechter differenziertem Gewebe jedoch größere Abstände empfohlen werden (DKG, AWMF, DKG 2014).

Ist aufgrund der lokalen Ausdehnung des Karzinoms in die Puborektalschlinge, oder in den Sphinkterapparat, keine primäre TME mit Sphinktererhalt möglich, kann dies unter Umständen durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie und Tumorremission möglich werden und somit eine Exstirpation verhindert werden. Sicherheitsabstände von 0,5 cm können in diesem Fall akzeptiert werden (DKG, AWMF, DKG 2014). Die Entscheidung zwischen den Verfahren sollte intraoperativ getroffen werden, da die präoperative Bildgebung oft nicht ausreichend genau ist. Die TME mit Sphinktererhalt bedingt nicht nur eine höhere Lebensqualität für die Patienten, sondern weist gegenüber der abdominoperinealen Resektion (APR) eine niedrigere Lokalrezidivrate und ein erhöhtes tumorspezifisches Überleben auf (Den Dulk et al. 2007, Anderin et al. 2010, Law et al. 2004).

Kann auch nach neoadjuvanter Radiochemotherapie keine sphinktererhaltende TME durchgeführt werden, so muss eine abdominoperineale Rektumexstirpation unter Resektion des M. levator ani durchgeführt werden (Valentini et al. 2012, Klein et al. 2003, DKG, AWMF, DKG 2014). Diese Operation sehr tief gelegener Tumore geht mit einem höheren Anteil an CRM-positiven Resektaten einher (Quirke et al. 2009, Nagtedaal 2005). Zudem wurden gegenüber der *low anterior resection* (LAR) höhere Darmperforationsraten beschrieben (12% vs. 4% (Anderin et al. 2010)), geringere 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten (Anderin et al.

2010, Quirke et al. 2009), ein geringeres tumorspezifisches Überleben (Law et al. 2004) und eine höhere Zahl an Lokalrezidiven (Law et al. 2004, Bosch et al. 2012, Merkel 2012, Anderrin et al. 2010). Bedingt wird das schlechtere Outcome wohl oft durch unzureichende laterale Sicherheitsabstände (Schmiegel, Pox 2008).

Ist die Puborektalschlinge nicht tumorinfiltriert, so besteht die Möglichkeit der kontinenzerhaltenden intersphinkteren Rektumresektion (auch abdomino-peranale Resektion) für ultra-tiefsitzende Tumore ( $\leq 4$  cm vom analen Randsaum) mit transanalem Zugang. Hierbei wird die Kontinenz über den erhaltenen M. sphinkter externus und die Druckrezeptoren im Beckenboden gewährleistet, wobei der interne Sphinkter reseziert wird (Büchler et al. 1998).

Besonders bei tief sitzenden Tumoren bleibt immer die Abwägung von Risiken und Nutzen, auch bezüglich postoperativer Lebensqualität, zwischen kontinenzerhaltender Operationsmöglichkeit oder permanentem Stoma. In der Literatur findet man Daten bezüglich Defäkations- und Inkontinenzproblemen oder auch sexueller Dysfunktion, welche kontroverse Ergebnisse aufzeigen. Eine aktuelle prospektive Datenanalyse fand signifikant öfter Diarrhö und Konstipation bei intersphinkterer Resektion (ISR) gegenüber APR, wohingegen die physische Leistungsfähigkeit und die männliche Sexualefunktion bei APR signifikant öfter beeinträchtigt war (Konanz et al. 2013). Zudem haben Patienten mit sphinktererhaltender Operation gegenüber APR-Patienten häufig ein besseres Selbstbild und sind besser sozial integriert (Engel et al. 2003). Eine Risikofaktorenanalyse für fäkale Inkontinenz, mit Daten aus dem DUTCH-Trial, fand bei *ultra-low* Rektumkarzinomen (weniger als 4 cm Abstand zum analen Randsaum) signifikant häufiger Inkontinenz, mit einem Risikoanstieg fünf Jahre postoperativ (Lange et al. 2007).

Die temporäre Stomaanlage wird bei der TME empfohlen (DKG, AWMF, DKH 2014), wobei die präoperative Anzeichnung des Stomas als Qualitätsindikator gilt und der Patient auch frühzeitig und ausreichend informiert und mit der Versorgung des Stomas vertraut gemacht werden sollte. Protektive Stomata scheinen die Morbiditäts- und Komplikationsrate (z.B. notwendige Reoperation, fäkale Peritonitis (Schmidt et al. 2003)) bei auftretender Anastomoseninsuffizienz zu senken (Hüser et al. 2008, Gastinger et al. 2005), beziehungsweise mit weniger symptomatischen Anastomoseninsuffizienzen per se einherzugehen (Den Dulk et al. 2009, Matthiessen et al. 2007, Peeters et al. 2005, Tan et al. 2009).

Ob es sich um ein Ileostoma oder Kolostoma handelt, ist hinsichtlich Funktion, Risiken und Komplikationen als größtenteils gleichwertig anzusehen (Tilney et al. 2007, Schmiegel, Pox 2008). Man findet jedoch Studien, die einen Vorteil bei dem Ileostoma sehen, welches seltener mit Wundkomplikationen, sowie mit niedrigeren Sepsis- und Stomaprolapsraten einhergeht (Tilney et al. 2007, Klink et al. 2010).

Bezüglich der zu entnehmenden Lymphknoten empfehlen die Leitlinien (Schmiegel, Pox 2008) mindestens zwölf, wobei zusätzlich auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten

dokumentiert werden soll. Diese Daten gelten als Qualitätsindikator für die Therapie des Patienten und wirken sich auch auf dessen Prognose aus.

## **1.5 Neoadjuvante und adjuvante Therapie**

Im UICC-Stadium II und III ist die operative Therapie des Tumors eingebettet in ein standardisiertes Radiochemotherapie-Schema. Die Indikationstellung zur Radiochemotherapie (RCT) ergibt sich aus dem UICC-Stadium des Tumors.

Bei Karzinomen mit UICC-Stadium I wird keine perioperative Therapie empfohlen, da die Risiken für ein Lokalrezidiv oder für Fernmetastasen als gering eingeschätzt werden und eine zusätzliche Therapie keinen Benefit für den Patienten bringt.

Für die Stadien UICC II und III empfehlen die Leitlinien eine neoadjuvante Radio-, beziehungsweise Radiochemotherapie (DKG, AWMF, DKH 2014). Hierbei spielt das initial korrekte Staging durch MRT, CT oder EUS eine wegbereitende Rolle. Die Entscheidung, die Bestrahlung vor der Operation durchzuführen und mit einem Chemotherapeutikum zu kombinieren (neoadjuvante Radiochemotherapie: nRCT), ist durch große Studien wissenschaftlich belegt. Vor allem die lokale Tumorkontrolle erwies sich bei nRCT-Patienten als besser, gegenüber Patienten mit postoperativer Radio- bzw. Radiochemotherapie (Glimelius 2012, Gérard et al. 2006, Quirke et al. 2009). Hinsichtlich der postoperativen Morbidität scheint es keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativer RCT zu geben (Sebag-Montefiore et al. 2009, Valenti et al. 2007). Die große prospektive randomisierte Studie „CAO/ARO/AIO-94“, vergleicht prä- mit postoperativer RCT und fand nach einem Follow-Up von 134 Monaten eine signifikant niedrigere Inzidenz an lokalen Rezidiven im prätherapeutischen RCT-Arm. Der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs erwies sich als fast doppelt so lange, im Vergleich zum postoperativen RCT-Arm (30,7 Monate vs. 18,7 Monate) (Sauer et al. 2012). Zudem ist bei präoperativer Therapie öfter eine sphinkterhaltende Operation möglich und es wurde eine höhere Rate an pathologisch kompletter Remission (pCR) gefunden (Martin et al. 2013). Das Ansprechen des Tumors auf die RCT ist multifaktorieller Genese. Die Biologie der Zellen, die Größe und Histologie, der Differenzierungsgrad und die Proliferationsrate, aber auch das Intervall zwischen RCT und Operation scheinen hierbei eine Rolle zu spielen. Die Lokalrezidivrate scheint durch ein längeres Intervall von >8-12 Wochen begünstigt zu werden (De Campos-Lobato et al. 2011). A. Habr-Gama geht noch einen Schritt weiter und postuliert in ausgewählten Fällen einen „*wait-and-see-approach*“, um unter Umständen nach vollständiger pathologischer Remission komplett auf eine Operation zu verzichten (Habr-Gama et al. 2008).

Der Zusatz von Chemotherapeutika (5-Fluoracil, Folinsäure) zur Bestrahlung und deren Funktion als „*Radiosensitizer*“ (Reparaturhemmung in Tumorzellen, Zellakkumulation in

strahlensensiblen Zellzyklusphasen, gehinderte Tumorzellvermehrung u.v.m. (Valentini et al. 2012)) wurde ebenfalls durch evidenzbasierte Studien bestätigt, namentlich unter anderem durch die EORTC-22921-Studie, oder etwa die FFCD-9203-Studie (Gérard et al. 2006). Besonders bei Tumorenitäten mit angestrebtem *Downsizing* empfiehlt sich eine medikamentöse Zusatztherapie (Schmiegel, Pox 2008). Allerdings wurde, im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie, auch ein höherer Anteil an toxischen Nebenwirkungen beschrieben (Gérard et al. 2006). Der Aspekt der Toxizität spielt auch besonders bei dem Einsatz von neuen Substanzen wie Oxaliplatin, Capecitabin oder Irinotecan in Kombination mit dem Standardregime eine Rolle. In der Literatur wird ein besseres Ansprechen und ein erhöhter Anteil an pCR beschrieben. Diese Effekte werden jedoch häufig zugunsten eines stärkeren Nebenwirkungsprofils (u.a. Diarrhö, Hand/Fuß-Syndrom, Neuropathie) erkaufte (Rödel 2007, Martin 2013, Rödel 2012, Dipetrillo et al. 2012).

Die Bestrahlung kann entweder als Kurzzeitregime (5Gy x 5Tage und direkte Anschluss-OP) oder als Langzeitregime (45-50Gy fraktioniert auf 25-28 Zyklen und OP nach 6-8 Wochen) erfolgen. Beide Optionen sind mit Vor- und Nachteilen behaftet. Das Kurzzeitregime punktet mit der sofortigen Operation, im Anschluss an eine zeitlich beschränkte Therapie von fünf Tagen, was unter anderem förderlich für die Patientencompliance ist. Zudem ist die Applikation von höheren Einzeldosen möglich, was unter Umständen mit einer verstärkten Hemmung der Tumorzellvermehrung einhergeht und eventuell auch mit niedrigeren Kosten vergesellschaftet ist. Nachteilig ist möglicherweise der fehlende *Downstaging*-Effekt durch die kurze Therapiedauer. Dies wiederum ist der Hauptvorteil des fraktionierten Schemas. Durch die längere Bestrahlungsdauer wird eine Tumorschrumpfung erlangt und ein Sphinktererhalt häufiger möglich (Valentini et al. 2012).

Eine adjuvante Radiochemotherapie wird generell und unabhängig von der postoperativen Situation empfohlen, außer für Stadium I-R0-resezierte Patienten (Schmiegel, Pox 2008). Große randomisierte Studien fanden zwar in der Gesamtheit der Rektumkarzinompatienten keinen signifikanten Benefit hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und des Gesamtüberlebens (OAS), jedoch konnte in Subgruppenanalysen ein Vorteil für hoch gelegene Tumore (Bujko 2010) und für Patienten die ein *Downstaging* auf ypT 0-2-Niveau erlangten (Collette et al. 2007) gezeigt werden. Auch das multizentrische QUASAR-Trial fand Hinweise darauf, dass eine adjuvante Therapie das Risiko für Rezidive und Tod senkt (QUASAR Collaborative Group et al. 2007). In einem aktuellen *Follow-Up* einer schwedischen landesweiten Studie von UICC-III-Patienten mit OAS als primären Endpunkt, zeigte sich für die adjuvant therapierte Gruppe im 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) ein signifikant besseres Überleben, gegenüber nicht therapierten Patienten (65,8% vs. 45,6%) (Tiselius et al. 2013).

## **1.6 Qualitätssicherung und Versorgungsforschung**

„Wer die Erfahrungen aus der Vergangenheit in der Gegenwart zur Leitlinie seines Handelns macht, kann der Zukunft hoffnungsvoll entgegen sehen.“

Wolfgang Kofnatka (\*1938)

Die bestmögliche Patientenversorgung und Qualität der Behandlung steht, insbesondere bei schwerwiegenden und stark lebensverändernden Krankheiten wie der Diagnose eines Rektumkarzinoms, an oberster Stelle. Zudem hat im Bereich der onkologischen Versorgung die Intensivität und Qualität der fachübergreifenden Zusammenarbeit einen besonders hohen Stellenwert.

Die Patientenversorgung hat sich im Laufe der Zeit geändert. Heutzutage bedingt die Therapie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit vieler Institutionen. Gerade aufgrund der Vielschichtigkeit moderner Behandlungskonzepte, ist Kommunikation und Einigkeit besonders wichtig. Denn nur wenn alle Einheiten gemeinsam an einem Strang ziehen, kann das maximal beste Behandlungsergebnis für den Patienten, im Sinne einer optimierten Versorgung, erreicht werden (Hofstädter, Klinkhammer-Schalke 2011).

Besonders durch die zunehmende Interdisziplinarität steigt auch die Wichtigkeit eines einheitlichen, evidenzbasierten Behandlungskonzepts. Das strukturelle Netzwerk der Versorgungsforschung ist groß und setzt sich aus vielen Institutionen auf verschiedenen Ebenen zusammen.

Eine bedeutende Instanz bilden die deutschen Tumorzentren, die sich 1978 zu der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) zusammengeschlossen haben. Die ADT umfasst derzeit 50 Mitglieder. Wichtige Aufgaben der Tumorzentren liegen in der Forschung, um zum Beispiel durch Studien und Datenanalysen das Verständnis und Wissen im Bereich der verschiedenen Tumorentitäten zu erweitern. Weiterhin ist ein wichtiger Bereich die Förderung der Verbreitung dieses erlangten Wissens, sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenebene. Dies wird beispielsweise durch Qualitätszirkel, Fortbildungen oder auch Tumorkonferenzen erreicht ([www.tumorzentren.de](http://www.tumorzentren.de)). Durch die Rückmeldungen und Informationen über neueste Auswertungen und Erkenntnisse, als Ergebnis der Datenauswertungen, wird es den Ärzten ermöglicht, die richtigen Schlussfolgerungen für das Behandlungskonzept zu ziehen und die Therapien an die aktuellen Standards anzupassen. Nicht zuletzt wird von den Zentren, durch die möglichst vollständige Dokumentation der Patientendaten, eine Evaluierung der Qualität der Einrichtungen und deren Umsetzung der aktuellen Leitlinien und Qualitätsindikatoren geprüft, um die Patientenversorgung zu optimieren.

Die klinischen Krebsregister sind in Deutschland oft an die örtlichen Tumorzentren gekoppelt (Blum, Schönfeld 2012). Ein Register ist hierbei für ein bestimmtes Einzugsgebiet (1-5 Mio. Einwohner) zuständig. Bei Krebsregistern gibt es einerseits klinische und andererseits epi-



demologische Register. Epidemiologische Krebsregister erfassen vor allem bevölkerungsbezogene Daten (Tumorart, Häufigkeit, exogene Noxen, u.v.m.), klinische Register hingegen befassen sich vorwiegend mit dem klinischen Therapieverlauf und deren Auswirkungen, um den aktuellen Stand der Versorgung zu erfassen und zu bewerten (Hofstädter, Klinkhammer-Schalke 2011).

Klinische Krebsregister sichern die Grundlage der umfassenden Dokumentation der Patientendaten. Sie sind jedoch nicht lediglich eine Datenbibliothek. Vielmehr bilden sie zudem die Instanz für eine Erkennung von eventuellen Missständen und Lücken in der Datenerhebung und -erfassung, um durch Aufdeckung derselben und Veranlassung von Verbesserungen eine optimierte Versorgung sicherzustellen (Blum, Schönfeld 2012). Besonders wichtig ist, neben der Dokumentation der Daten durch die Register, auch das Feedback an die behandelnden Ärzte. Nur durch leitlinien- und qualitätsindikatorenangepasste Analysen können etwaige Versorgungslücken entdeckt und behoben werden. Hierbei ist besonders auf Transparenz und Neutralität auf der einen Seite, sowie Datenschutz auf der anderen Seite zu achten.

Ein weiterer Punkt ist auch der Vergleich der Einrichtungen, welcher zum Ziel haben soll, an den besten Patientenoutcomes zu lernen und die Konzeptunterschiede auf ein Optimum hin zu verändern (Klinkhammer-Schalke, Katalinic 2013).

Eine weitere übergeordnete Struktur im Netz der Krebsversorgungsforschung ist der Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK), welcher sich, neben dem Lenkungsausschuss, aus fünfzehn weiteren Gruppen zusammensetzt. Diese bilden sich aus verschiedenen Gesellschaften, Arbeitsgruppen und Verbänden aus Medizin, Wissenschaft und Politik, die sich mit der onkologischen Versorgung befassen. Mitglieder sind beispielsweise die Bundesärztekammer (BÄK), die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT), die deutsche Krebshilfe (DKH) und die Arbeitsgemeinschaft des Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Gemeinsame Ziele sind unter anderem eine optimierte und einheitliche Dokumentation, eine transparente Darstellung der Ergebnisse von Analysen und Vergleichen der Datenerhebung und die Erarbeitung von Verbesserungsmöglichkeiten in Struktur-, Prozess und Ergebnisqualität ([www.koqk.de](http://www.koqk.de)).

Ein wichtiger Schritt und Fortschritt in Richtung optimierter Versorgungsforschung stellt die Initiierung des Nationalen Krebsplans am 16.Juni 2008 dar. Dieser wurde vom Bundesgesundheitsministerium, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. ins Leben gerufen. Die zahlreichen formulierten Teilziele dieses Plans basieren auf vier grundlegenden Säulen als Basishandlungsziele: Weiterentwicklung in der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der Qualitätssicherung und ihrer Strukturen, gesicherte effiziente onkologische Behandlung, sowie eine gestärkte Patientenorientierung. Mit Hilfe des Krebsplanes sollen auch eventuelle Defizite in der Versorgung aufgedeckt werden,

gleichermaßen bei niedergelassenen Ärzten und in den Kliniken. Beispielsweise können so Über- bzw. Untertherapie verhindert werden (Klinkhammer-Schalke, Katalinic 2013, Hofstädter, Klinkhammer-Schalke 2010).

Wichtig bei der Dokumentation ist es, dass Mehrfachdokumentation vermieden wird, um den ohnehin dokumentationslastigen Arbeitsalltag der Ärzte nicht unnötig zu belasten und somit gleichzeitig deren „Compliance“ im Sinne einer vollständigen Dokumentation wichtiger Daten zu fördern. Die postulierten Forderungen sind daher Datensparsamkeit und Einheitlichkeit in der Dokumentation. Für die Einheitlichkeit wurde ein Basisdatensatz formuliert, der 2008 durch den KoQK in Kraft gesetzt wurde. Auf dessen Grundlage werden zusätzlich für die verschiedenen Tumorentitäten Erweiterungsdatensätze erarbeitet, die spezifische Variablen enthalten, die für die Qualitätssicherung als wichtig angesehen werden (Hofstädter, Klinkhammer-Schalke 2010, [www.koqk.de](http://www.koqk.de)).

Auch im Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz, das im April 2013 durch den deutschen Bundestag in Kraft gesetzt wurde, wird eine einheitliche, bundesweite onkologische Dokumentation gefordert (Blum, Schönfeld 2012). Zudem wurde am 20. Dezember 2013, im Rahmen einer Festlegung von Kriterien zur Förderung der Krebsregister durch den GKV-Spitzenverband beschlossen, dass der oben erwähnte erarbeitete Basisdatensatz, mit seinen Zusatzmodulen in der jeweils aktuellen Version als Dokumentationsgrundlage, für die Krebsregister gilt und angewandt wird. Dieser Schritt ist eine nötige und wichtige Grundlage um eine regionen- und länderübergreifende Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit zu erlangen ([www.tumorzentren.de](http://www.tumorzentren.de)).

Mit der Einrichtung von Tumorzentren, wie dem Tumorzentrum Regensburg e.V. im Jahr 1991, wurden wichtige Basisstrukturen geschaffen, bei denen die Fäden einzelner Kliniken und ambulanter Praxen zusammenlaufen. Durch die umfassende Dokumentation von Daten, sowie mithilfe von Versorgungsanalysen und Qualitätszirkeln, kann die optimale Versorgung der Tumorkranken gesichert werden.

Neben den strukturellen Voraussetzungen wurden, mit der erstmaligen Veröffentlichung von S3-Leitlinien für das Rektumkarzinom im Jahr 1999, durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die deutsche Krebsgesellschaft, auch die inhaltlichen Grundlagen gegeben. Durch evidenzbasierte Literaturrecherche und Konsensuskonferenzen konnten so Empfehlungen im Bezug auf Tumorsorge, Diagnostik, Prognose und Therapie herausgearbeitet werden. Diese Leitlinien wurden bereits dreimal entsprechend neuer medizinischer Erkenntnisse aktualisiert, in den Jahren 2004, 2008 und 2013.

Leitlinien sollen jedoch keine gesetzesähnliche Vorgabe sein, sondern vielmehr eine Richtschnur für die Ärzte. Es wäre falsch, den Patienten in seiner individuellen Krankheitssituation

zu übergehen und nach einem fixen Schema abzuhandeln, anstatt ihn situationsangepasst zu behandeln (Schmiegel, Pox 2008). Somit haben der persönliche Erfahrungsschatz und die richtige Einschätzung des Patienten durch den behandelnden Arzt weiterhin einen außerordentlich hohen Stellenwert. Man sollte Leitlinien und Qualitätsindikatoren nicht als pauschale „Kochbuchmedizin“ verstehen, sondern als Chance, mithilfe neuester Erkenntnisse die bestmöglichen Ziele für den Kranken zu erreichen (Kopp 2011).

Ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung optimaler Versorgungsqualität wurde durch die Einführung zertifizierter Darmkrebszentren im Jahr 2007 erreicht. Durch die Deutsche Krebsgesellschaft ist die Objektivität und Qualität der Überprüfung gesichert und somit ein struktureller und qualitativer Vergleich zwischen den verschiedenen Einrichtungen möglich. Dies stellt die Versorgungsqualität auf einem einheitlichen Anforderungsniveau und Standard sicher. Zudem hilft dieses Konzept auch den Kliniken, anhand der Erhebungsbogen und Kennzahlen eventuelle Lücken in einer optimalen Versorgung gezielt zu schließen, wodurch der hiermit entstehende Wettbewerb, auch zwischen den Kliniken, ein ständiges Streben nach Besserung und Aufrechterhalten der Versorgungsqualität mit sich bringt.

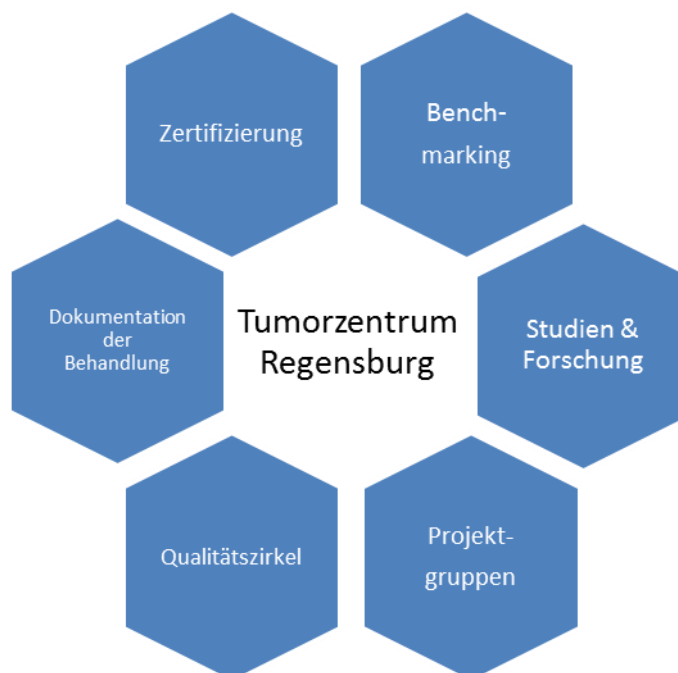
### ***1.7. Das Tumorzentrum Regensburg***

Das Tumorzentrum Regensburg wurde im Jahr 1991 gegründet, wobei es zunächst Teil eines staatlichen Förderprojektes war, um nach zwei Jahren eine feste Institution zu werden, welche durch die Krankenkassen finanziert wird. Als eines von fünfzig Tumorzentren, ist auch das Regensburger Institut Mitglied der ADT und zudem auch Mitglied des KoQK. Bereits seit der Gründung gehört die Oberpfalz zum Einzugsgebiet des Tumorzentrums, im Jahr 2002 kam im Rahmen des bayerischen Krebsregistergesetzes Niederbayern hinzu.

Die 38 Mitarbeiter des Tumorzentrums bilden ein Team aus der Institutionsleiterin, zwei Koordinatoren, zwei ärztlichen Studienleitern, vier Mitarbeitern der EDV- und Statistikabteilung, zwei Mitarbeiterinnen im Bereich Qualitätsmanagement, 22 Dokumentationsassistentinnen und –assistenten und drei Sekretärinnen.

Aktuell sind 1500 niedergelassene Ärzte, 53 Krankenhäuser und alle Abteilungen des Universitätsklinikums Regensburg mit dem Tumorzentrum Regensburg vernetzt. Seit der Gründung wurden über 240 400 Patienten mit ICD-10-Diagnosen C00 bis C96 dokumentiert (Stand April 2013). Über 900 000 Dokumentationsbögen wurden bislang in das Dokumentationsprogramm TUDOK eingegeben (meist Verlaufsbögen). Desweiteren werden auch Todesbescheinigungen und Informationen der Einwohnermeldeämter in die Dokumentation einbezogen. Die Informationen umfassen wichtige Daten hinsichtlich Diagnose (TNM-Status, Grading, exakte Lokalisation u.v.m.), Therapieschemata (u.a. Operationsart, Chemo- und

Radiotherapieschemata, Immuntherapie), Verlauf (z.B. Progression, Rezidive, komplette Remission) und epidemiologischen Daten. Seit 1998 übernimmt das Tumorzentrum auch die Aufgabe des epidemiologischen Krebsregisters (zunächst nur für 1,1 Mio. Einwohner der Oberpfalz, ab 2002 auch partiell von Niederbayern). Insgesamt betreut das Register ein Einzugsgebiet von ca. 2,2 Mio Menschen. Die Verlaufsdaten der Patienten können jederzeit von den behandelnden Ärzten eingesehen werden. Die Dokumentation beruht auf der Grundlage des national einheitlichen Basisdatensatzes, der durch organspezifische Module ergänzt wird. Zudem werden Arztbriefe und Dokumentationsbögen für niedergelassene Ärzte gespeichert.



**Abbildung 5: Arbeitsbereiche des Tumorzentrums Regensburg**

Das Arbeitsgebiet des Zentrums geht jedoch weit über die flächendeckende, sektorübergreifende und bevölkerungsbezogene Dokumentation der Fälle hinaus. Als wichtige Kommunikations- und Informationsbrücke zwischen Wissenschaft und niedergelassenen Medizinern beziehungsweise Klinikärzten, spinnt es auf vielen Wegen ein Versorgungsnetz für die Patienten. Durch ständige Erarbeitung von möglichen Verbesserungen auf allen interdisziplinären Ebenen und durch zusätzliche neu gesponnene Fäden, trägt es entscheidend dazu bei, die Lücken im Versorgungsnetz von Tumorkranken immer enger zu ziehen.

1998 wurden die ersten Projektgruppen zu einzelnen Tumorarten ins Leben gerufen, um angelehnt an internationale Erfahrungen und die aktuellen Leitlinien, Therapieschemata und Empfehlungen zu entwickeln und somit eine einheitliche und optimale Therapie für die Patienten zu erarbeiten. Derzeit bestehen zwölf solcher Zusammenschlüsse, die sich gleichermaßen aus ambulanten Ärzten und Klinikärzten zusammensetzen. Hierdurch kann

ein breitgefächelter Wissens- und Erfahrungsschatz genutzt werden und auch die Kooperation und die Kommunikation zwischen den Ärzten gefördert werden.

Durch das Stattfinden von vierzehntägigen onkologischen Kolloquien, die für weiter entfernt arbeitende Ärzte auch telemedizinisch verfolgbar sind, wird zusätzlich die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur verbesserten Versorgung genutzt. Fachvorträge, regelmäßige Fortbildungen, Informationsaustausch zu neuen Therapien und die Besprechung von besonders schweren oder komplizierten Fällen, bilden den Hauptbestandteil dieser Sitzungen.

Mehr als 600 Ärzte sind in insgesamt sieben Qualitätszirkeln organisiert. Das jährliche Veranstaltungsprogramm beinhaltet onkologische Symposien, Vorträge, Fortbildungen und interaktive Foren. Die Fortbildungen finden viertel- bis halbjährlich statt. Die einzelnen Zirkel sind regional flächendeckend organisiert und bilden vor allem auch eine wichtige Instanz zum Erfahrungs- und Wissensaustausch zwischen Klinikärzten und niedergelassenen Kollegen.

Das onkologische Symposium ist eine jährlich stattfindende Veranstaltung, der neben Patienten auch Ärzte und interessierte Bürger beiwohnen können. In Fachvorträgen und Ausstellungen werden neueste wissenschaftliche Erkenntnisse dargestellt. Durch das Einbeziehen von „Nicht-Medizinern“ wird eine optimale Möglichkeit geschaffen, Betroffenen, Angehörigen und der gesamten interessierten Bevölkerung neueste Informationen zu übermitteln, insbesondere auch zu Themen, wie Bewältigungsmöglichkeiten der Krankheit oder Lebensqualität. Der direkte Kontakt mit den Ärzten und Fachpersonal bietet den Bürgern die Chance, mit diesen außerhalb des Klinik- und Praxisalltags das Gespräch zu suchen, was maßgeblich zu deren Kompetenzförderung und Compliance (z.B. hinsichtlich Vorsorgeuntersuchungen) beitragen kann.

Auch Forschung und Studien gehören zum Aufgabenfeld des Tumorzentrums. Zudem finden anonymisierte Benchmarkings statt, deren Ergebnisse an die Ärzte rückgemeldet werden, um durch Aufzeigen von eventuellen Schwachstellen und Versorgungslücken konkrete Verbesserungsmöglichkeiten auf klinischer Seite zu eröffnen.

Eine weitere Aufgabe, als eines der ersten Tumorzentren in Deutschland, ist die Zertifizierung von Organkrebszentren. Derzeit umfasst der Versorgungsbereich des Tumorzentrum Regensburg (Stand 2013) vier onkologische Zentren (zwei in Planung), sechs Brustzentren (zwei in Planung), acht Darmzentren (eines in Planung), zwei gynäkologische Krebszentren, ein Hautzentrum, ein Lungenkrebszentrum (eines in Planung) und drei Prostatakrebszentren. Sieben dieser Zentren sind in Niederbayern lokalisiert, die übrigen Institutionen in der Oberpfalz. Vordergründiges Ziel der Zentrumsbildung ist die Transparenz und Optimierung der Therapie, durch bessere interdisziplinäre Zusammenarbeit „unter einem Dach“. Durch einheitliche Dokumentation werden zudem die Qualitätsauswertungen und

Benchmarkingprozesse erleichtert und vergleichbar, um Verbesserungsmöglichkeiten objektiv und klar darstellen zu können (Jahresbericht 2013 Tumorzentrum Regensburg, [www.tumorzentrum.de](http://www.tumorzentrum.de)). Ein Überblick über die Arbeitsbereiche des Tumorzentrums Regensburg ist in Abbildung 5 dargestellt.

## **1.8 Behandlung von Rektumkarzinompatienten**

Das Tumorzentrum Regensburg betreut derzeit acht zertifizierte Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft in Amberg, Neumarkt, Passau, Regensburg Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg Universitätsklinikum, Straubing und Weiden. Durch die einheitlichen Kriterien, die zur Zertifizierung und Rezertifizierung als Basisstandard gegeben sein müssen, sowie durch gleichartige Dokumentation der Daten, werden auch Vergleiche zwischen den Instituten möglich. Zudem kann im Folgenden, im Rahmen dieser vergleichenden Erkenntnisse, nach den möglichen Ursachen der Unterschiede und objektiv nach einer Lösung oder Verbesserungsmöglichkeit gesucht werden. Die Erfüllung der Qualitätskriterien wird durch die einheitlichen Erhebungsbögen, beziehungsweise den Kennzahlenbogen dokumentiert.

Der Erhebungsbogen enthält zunächst allgemeine Angaben zu Strukturen der Institution, deren interdisziplinärer Zusammenarbeit, Studienteilnahme, Patientenbeteiligung und –nachsorge, sowie zu erweiterter fachübergreifender zusätzlicher Versorgung (Psychoonkologie, Pflege, Sozialarbeit und Rehabilitation, Ernährungsberatung, Logopädie, u.v.m.). Weiterhin sind Angaben zur organspezifischen Diagnostik, Radiologie und Nuklearmedizin, operativen, internistischen und Radioonkologie zu machen, sowie bezüglich der Pathologie, Palliativversorgung und schließlich der Dokumentation und Ergebnisqualität.

Voraussetzungen zur Etablierung zu einem zertifizierten Darmzentrum sind:

- operative Versorgung von mindestens 30 Kolonkarzinompatienten und 20 Rektumkarzinompatienten pro Jahr
- Dokumentation der Behandlung und Offenlegen der Ergebnisqualität
- Studienteilnahme
- externe Prüfung der Arbeitsweise und des Qualitätsmanagements
- tägliche und wöchentliche interdisziplinäre Besprechungen

Neben der Zentrumsbetreuung gibt es am Tumorzentrum Regensburg auch eine Projektgruppe kolorektales Karzinom. Anhand der flächendeckenden Dokumentation kann die Implementierung der Leitlinien für das Rektumkarzinom anhand der Patientendaten geprüft und

der aktuelle Versorgungsstand an die Ärzte rückgemeldet werden. Ein Beispiel für die Überprüfung der Leitlinienimplementierung ist eine Studie, welche die Gabe einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure als Standard bei Kolonkarzinomen mit UICC-Stadium III überprüft hat. Hier konnte durch Auswertung der Patientendaten eine unzureichende Implementierung der Leitlinien festgestellt werden (60% erhielten nicht die empfohlene Therapie) ([www.akkk.de](http://www.akkk.de)). Ein weiteres Projekt wurde zusammen mit der Universitätsklinik Erlangen durchgeführt. Hierbei wurde die Leitlinienimplementierung zwischen den unterschiedlichen Strukturen untersucht (regionales Tumorzentrum im Vergleich mit einer Universitätsklinik) und Unterschiede herausgearbeitet (<http://www.bundesaerztekammer.de>).

## **1.9 Bedeutung von Qualitätsindikatoren**

„Qualitätsindikatoren sind Maße, deren Ausprägungen eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen und/oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen sollen. Dabei messen sie die Qualität nicht direkt, sondern sind Hilfsgrößen, welche die Qualität einer Einheit durch Zahlen bzw. Zahlenverhältnisse indirekt abbilden, so dass man auch von „qualitätsbezogenen Kennzahlen“ sprechen könnte.“ (Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale Versorgungsleitlinien 2009, S.2)

Im „Manual für Autoren von Qualitätsindikatoren“ des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) werden verschiedene Nutzen dieser Hilfsgrößen angesprochen. Sie dienen der Evaluation und dem *Monitoring* von Einrichtungen und besitzen eine Alarmfunktion um Missstände aufzudecken. Nicht zuletzt können sie für den Patienten eine Hilfe bei der Entscheidung für oder gegen die Einrichtung sein (Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale Versorgungsleitlinien 2009).

Um die umfassende Datenerfassung bei den einzelnen Patienten zu ermöglichen, müssen Qualitätsindikatoren systemisch exakt erfassbar, reproduzierbar und überprüfbar, aussagekräftig und klinisch flexibel sein. Ein weiterer Aspekt ist ein sinnvolles Kosten-Nutzen-Verhältnis. Zentraler Punkt der Dokumentation ist, welche Aussagen und Folgen sich aus den erfassten Qualitätsindikatoren hinsichtlich Diagnose, Prognose und Therapie für die Patienten ergeben. Anders als für die Entwicklung von Leitlinien, existiert für die Entwicklung von Qualitätsindikatoren noch kein internationaler Goldstandard (Kopp 2011).

Nicht zu missachten ist weiterhin die Problematik der zunehmenden Dokumentationspflicht und des hiermit einhergehenden Zeitaufwandes, den Ärzte im modernen Klinikalltag oft als lästig erachten. Um ein gutes Qualitätsmanagement ermöglichen zu können, müssen die Faktoren somit in einem vernünftigen Zeitrahmen erfassbar sein, um kontinuierliche

Dokumentation sicherzustellen, ohne den behandelnden Arzt zeitlich zu sehr zu belasten (Kopp 2011, Blum et al. 2003).

Ein möglicher Ansatz um geeignete Qualitätsindikatoren festzulegen, besteht darin, die Kennzahlen in Hinblick auf die fünf Einzelpunkte der sogenannten RUMBA-Regel zu überprüfen (1973 entwickelt von der kalifornischen Medizinischen Gesellschaft).

Kriterien der RUMBA-Regel:

„R“ für „*relevant*“: kausaler Zusammenhang zwischen Kennzahl und Krankheitsbild

„U“ für „*understandable*“: Bedeutung für die Erkrankung nachvollziehbar

„M“ für „*measurable*“: exakte Messbarkeit des Indikators möglich

„B“ für „*behaviourable*“: veränderbar durch Behandlungsvariablen

„A“ für „*achievable*“: Erreichbarkeit des Qualitätszieles möglich (Rienhoff et al. 1996)

Für jeden einzelnen Qualitätsindikator sollten alle fünf Punkte der Regel erfüllt sein, um ihn als hochwertiges und sinnvolles Kriterium ansehen zu können.

„QUALIFY“, ein weiteres Konzept zur Gütemessung und Operationalisierung von Indikatoren wurde 2007 durch die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) entwickelt. Hierbei wird jeder Indikator hinsichtlich 20 verschiedener Gütekriterien untersucht, welche sich in drei Kategorien einteilen lassen: Relevanz, Praktikabilität und Wissenschaftlichkeit (Reiter et al. 2007).

Relevanz zeigt sich durch den positiven Zusammenhang des Messwertes mit der Versorgungsqualität, also dessen Nutzen unter Berücksichtigung von Wirkungen und Nebenwirkungen. Wissenschaftlichkeit ergibt sich aus der methodischen Bewert- und Begründbarkeit im Sinne von Merkmalen wie Sensitivität, Spezifität oder Validität. Praktikabilität bezieht sich auf die Umsetzbarkeit der Datenerhebung, die Verständlichkeit der Ergebnisse und die Überprüfungsmöglichkeit der Daten.

Im „Leitlinienreport S3-Leitlinien Kolorektales Karzinom 2013“ (DKG, AWMF, DKH 2014), der vom Leitlinienprogramm der AWMF, DKG und Deutsche Krebshilfe e.V. herausgegeben wird, werden vier Kriterien zur Festlegung geeigneter Qualitätsindikatoren genannt (s. Tab. 6).



**Tabelle 6: Kriterien für geeignete Qualitätsindikatoren nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013 (DKG, AWMF, DKH 2014)**

1. Kriterium	Bedeutung des mit dem Qualitätsindikator erfassten Qualitätsmerkmals für das Versorgungssystem	"Der Indikator erfasst wesentliche Aspekte der Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität."
2. Kriterium	Klarheit der Definitionen	"Der Indikator ist klar und eindeutig definiert."
3. Kriterium	Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung	„Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den genannten Akteuren beeinflusst werden kann.“
4. Kriterium	Berücksichtigung potenzieller Risiken/Nebenwirkungen	„Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?“

Neben der Qualität des Indikators ist auch ein Referenzbereich festzulegen, in dem sich der Wert eines Faktors bewegen „darf“, um ausreichende Qualität zu zeigen. Sensitivität und Spezifität müssen gewährleistet sein, dass heißt der Qualitätsindikatorwert muss auffallen, wenn er außerhalb des Referenzbereiches liegt, beziehungsweise dürfen Werte innerhalb der festgelegten Grenzen nicht als falsche Ausreißer gewertet werden (Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale Versorgungsleitlinien 2009).

Im Gesamtzusammenhang der Diagnose und Therapie der Erkrankung, muss man die verschiedenen Ebenen der Qualität berücksichtigen, welche sich aus Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität definieren. Die Strukturqualität als „Handwerkszeug“, sowohl auf materieller als auch auf Kompetenzebene, ist Voraussetzung für den gelungenen Behandlungsvorgang und die richtigen Therapieentscheidungen, also das „Wie“ der Behandlung. Diese Entscheidungen werden auf der Ebene der Prozessqualität getroffen, um schließlich in der Ergebnisqualität zu münden und den Behandlungserfolg und die Patientenzufriedenheit als Maß zu generieren.

Es ist somit auch von entscheidender Bedeutung, dass Qualitätsindikatoren den gesamten Fluss des Krankheitsverlaufs berücksichtigen, mit den verschiedenen Disziplinen und ihren Aufgaben, insbesondere auch die Schnittstellen zwischen den aufeinanderfolgenden Therapieschritten. Diese müssen so reibungslos wie möglich und ohne Informationsverlust aufeinander folgen.

## **1.10 Ausgewählte Qualitätsindikatoren für das Rektumkarzinom**

Für das Rektumkarzinom werden in den aktuellen S3-Leitlinien insgesamt neun mögliche Indikatoren genannt (DKG, AWMF, DKH 2014):

- Angabe des Abstandes zur mesorektalen Faszie
- Untersuchung von Lymphknoten
- Qualität des TME-Präparates
- Angabe des Resektionsrandes
- Vorstellung des Falls in einer Tumorkonferenz
- Adjuvante Chemotherapie
- Neoadjuvante Radio- und Radiochemotherapie
- Anastomoseninsuffizienz
- Anzeichnung der Stomaposition

Aber warum sind gerade die oben aufgeführten Punkte bezüglich der Behandlungsqualität von großer Bedeutung?

Der Abstand zur mesorektalen Faszie, beziehungsweise der zukünftige CRM des Tumors, ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten. Bei allen Patienten, die ein diagnostisches MRT oder Dünnschicht-CT erhalten, sollte der Abstand des Tumors zur Faszie dokumentiert werden. Ist der Tumor einen Millimeter oder weniger von der Faszie entfernt, befällt oder durchbricht er diese, so besteht auch nach optimierter Chirurgie ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv (Den Dulk et al. 2007, Madoff 2009). Auch hinsichtlich des Nutzens einer präoperativen RCT empfiehlt es sich die genaue Ausdehnung zu erfassen, um *Downstaging*-Erfolge mit resultierendem „CRM-“ Resektaten zu ermöglichen (Martijnse et al. 2012, Strassburg et al. 2011). Die multizentrische MERCURY-Studie untersuchte die Beziehung zwischen Lokalrezidivrate und Beteiligung der mesorektalen Faszie und fand den mittels MRT diagnostizierten 1 mm-Cut-Off als guten Vorhersagewert (Taylor et al. 2011). Bei Personen die eine Lymphadenektomie erhalten, sollten mindestens 12 Lymphknoten pathologisch untersucht werden (Schmiegel, Pox 2008). Bei UICC-Stadium II und III ist die Anzahl der entnommenen Lymphknoten signifikant mit Mortalität und Prognose assoziiert (Kotake et al. 2012). Zudem wird durch Entnahme einer großen Anzahl an Lymphknoten ein mögliches *Understaging* verhindert, denn auch der T-Status wird als mit der Anzahl an befallenen Lymphknoten korrelierend beschrieben (Leibl et al. 2003). Nicht zuletzt ist oft erst durch ausreichende Lymphknotenuntersuchungen ein korrektes Staging möglich (Merkel et al. 2010). Weiterhin werden vier oder mehr beteiligte Lymphknoten als Risikofaktor für Lokalrezidive beschrieben (Merkel et al. 2010, Hermanek et al. 2010).

## 2. Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Qualitätssicherung der S3-Leitlinien für das Rektumkarzinom liefern. Dies geschieht durch die Analyse der Prozess- und Ergebnisqualität der Behandlungsdaten von 992 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom (ICD-10 C20) im UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel, über einen Diagnosezeitraum von elf Jahren (2002-2012).

Die Fälle setzen sich aus flächendeckend, bevölkerungsbezogen, verlaufsbegleitend und sektorübergreifend erhobenen Daten zu Diagnose, Therapie und Verlauf zusammen und werden aus der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg entnommen. Diese umfasst Patientendaten von allen behandelnden Kliniken der Regierungsbezirke Oberpfalz und Niederbayern, darunter Darmkrebszentren, sowie nicht zertifizierte Kliniken. Durch Einbettung in den zeitlichen Verlauf, sowie aufgegliedert nach Zentren, Nicht-Zentren und Vorzentren, soll eine Aussage bezüglich der Entwicklung der Prozess- und Ergebnisqualität in den letzten Jahren getroffen und eventuelle Veränderungen dargestellt werden.

Der Diagnosezeitraum schließt den Zeitpunkt der Einführung zertifizierter Darmkrebszentren im Jahr 2007 mit ein, sodass auch diesbezüglich entstandene Veränderungen, welche die Zentrumsetablierung mit sich brachte, herausgearbeitet werden können.

Der erste Teil der Arbeit umfasst die Analyse der Häufigkeitsverteilungen unterschiedlicher Therapieschemata für Patienten mit Rektumkarzinomen im UICC Stadium II und III, im mittleren/unteren Rektumdrittel. Hierfür werden die Patienten in vier Therapiegruppen eingeteilt, die sich aus den aktuellen Leitlinien ergeben, wobei die Frage ob eine leitlinienadhärente komplette perioperative Therapie (neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie und postoperative adjuvante Chemotherapie) durchgeführt wurde eine zentrale Rolle spielt. Weitere Gruppen bilden Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT), oder alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) sowie Patienten ohne Therapie, bzw. ohne Angabe hierzu. Insbesondere die alleinige neoadjuvante Therapie der Patienten, unabhängig von einer adjuvanten Anschluss Therapie, bildet einen Qualitätsindikator im Kennzahlenbogen der zertifizierten Zentren und soll im Folgenden für die Gruppe UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel, gesondert erarbeitet werden. Der Einsatz der unterschiedlichen Therapien soll im Zeitverlauf und in Abhängigkeit von einer Behandlung in Zentren und Nicht-Zentren dargestellt werden.

Im zweiten Teil soll die Ergebnisqualität der perioperativen Therapie für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, betrachtet werden. Dies erfolgt mithilfe der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und kumulierte Rezidivraten. Es werden hierbei sowohl

die Gesamtrezidive, als auch lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive getrennt analysiert. Diese Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Weiterhin werden für das Gesamtüberleben und für das rezidivfreie Überleben uni- sowie multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei werden sowohl der Qualitätsindikator “Neoadjuvante Therapie ja/nein”, als auch die vier verschiedenen Therapieschemata miteinander verglichen.

Im dritten Abschnitt der Untersuchungen werden die erarbeiteten Ergebnisse mit anderen Studien vergleichend dargestellt und diskutiert. Hierfür werden mittels Literaturrecherche die Ergebnisse großer randomisierter Studien zur perioperativen Therapie von Rektumkarzinompatienten herausgesucht und deren Ergebnisqualität den Ergebnissen der eigenen Analysen gegenübergestellt.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde anhand von regionalen, bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters die Ergebnisqualität von Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom im mittleren/unteren Rektumdrittel, im UICC-Stadium II und III, in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie und unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren untersucht. Das Patientenkollektiv umfasst 992 Patienten aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz, die im Zeitraum 2002-2012 im Tumorzentrum Regensburg bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf dokumentiert wurden. Als Endpunkte der Auswertungen wurden Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, sowie die Rezidivraten gewählt.

### **3.2 Datengrundlage**

Grundlage für die Dokumentation der Daten bieten die Arztbriefe und standardisierten Dokumentationsbögen, die von niedergelassenen Ärzten, sowie von den Kliniken und Pathologen an das Tumorzentrum Regensburg gesandt werden. Die Daten umfassen Informationen zu Diagnose, Therapie und Nachsorge. Weiterhin wird der Lifestatus mittels Totenbescheinigungen der Gesundheitsämter und regelmäßigen Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Die Dokumentation erfolgt am Tumorzentrum flächendeckend, bevölkerungsbezogen, verlaufsbegleitend und sektorübergreifend. Weiterhin sind die Daten aller Patienten histologisch gesichert. Die Daten werden nach den gesetzlichen Vorgaben des bayerischen Krebsregistergesetzes dokumentiert und registriert.

Die bereits durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums in einer relationalen SQL-basierten Datenbank dokumentierten Daten wurden durch eigene Nachrecherche in 667 digital hinterlegten Arztbriefen ergänzt. Hierbei wurden sowohl Stadienangaben und Gradings, Informationen zu Therapieverfahren und -verlauf, als auch weitere Informationen, z.B. bezüglich der Tumorlokalisation oder der Lymph- und Venengefäßinvasion, herausgesucht. Für die weitere Bearbeitung der Daten wurde eine pseudonymisierte Datenbank eingerichtet und für die Nutzung der Daten aus dem TUDOK-Programm wurde eine Schweigepflichtserklärung abgegeben.

### **3.3 Einschlusskriterien**

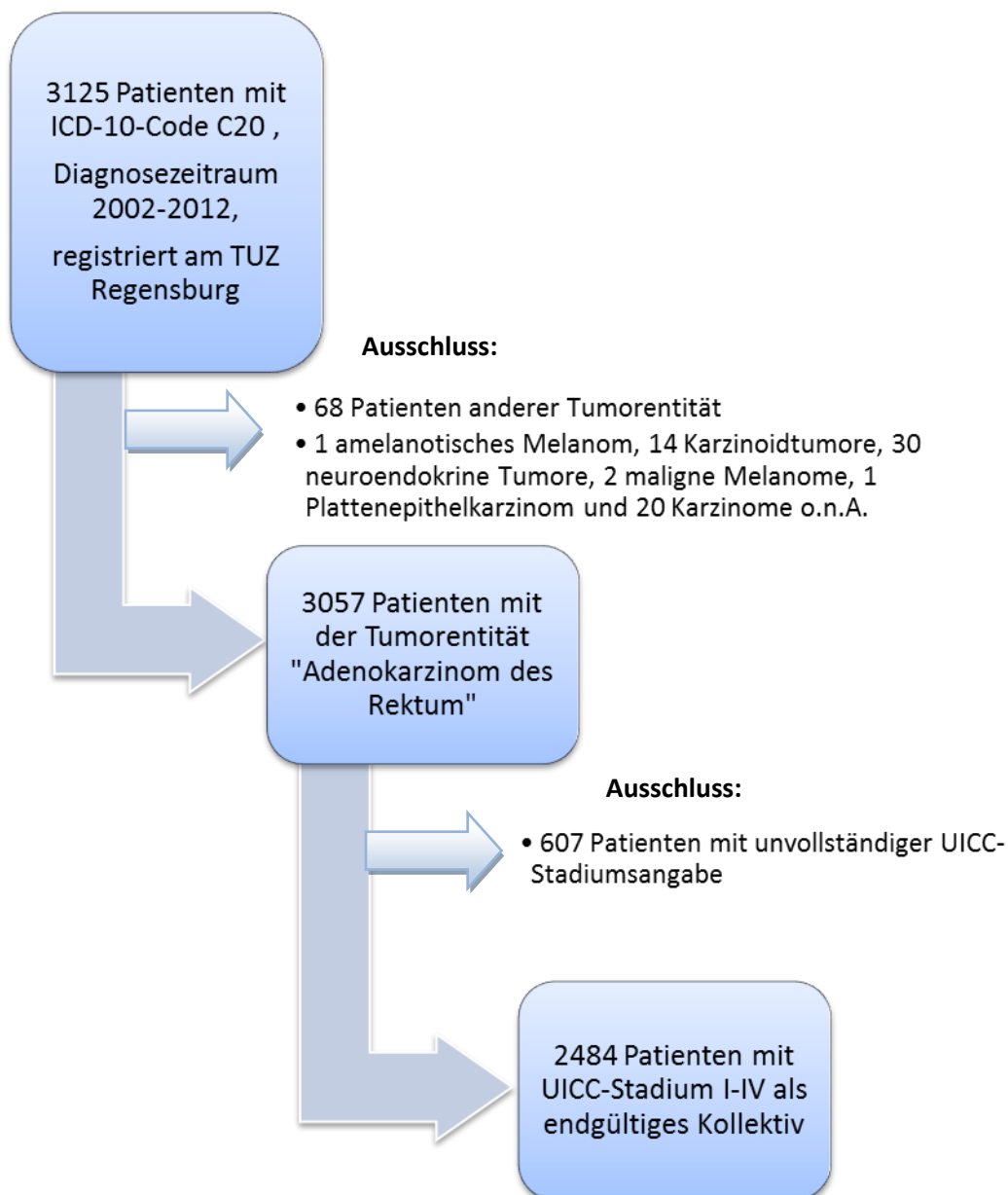
Die vorliegende Arbeit beruht auf einem ursprünglichen Datensatz von 3125 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom (ICD-10-Code: C20) aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz, im Diagnosezeitraum 2002-2012, die im Tumorzentrum Regensburg registriert und dokumentiert wurden.

Von dem ursprünglichen Datensatz wurden einige Ausschlüsse vorgenommen. Es werden lediglich Tumoren der Entität „Adenokarzinom des Rektum“ untersucht, darum mussten 68 Patienten (1 amelanotisches Melanom, 14 Karzinoidtumore, 30 neuroendokrine Karzinome, 2 maligne Melanome, 1 Plattenepithelkarzinom, 20 Karzinome ohne nähere Angabe) ausgeschlossen werden. Die Einschlüsse bezüglich der unterschiedlichen Histologie umfassen elf verschiedenen Histologie-Codes: Adenokarzinom in adenomatösen Polypen, Adenokarzinom in tubulärem Adenom, Adenokarzinom in tubulovillösem Adenom, Adenokarzinom in villösem Adenom, Adenokarzinom vom Rektumtyp, Intestinales Adenokarzinom, Muzinöses Adenokarzinom, Papilläres Adenokarzinom, Schleimbildendes Adenokarzinom, Siegelringzelladenokarzinom, Tubuläres Adenokarzinom, Tubulopapilläres Adenokarzinom und Adenokarzinome ohne nähere Angabe.

Ein weiteres Kriterium für den Einschluss in diese Arbeit ist die vollständige Angabe eines UICC-Stadiums. Dieses wurde aus dem pathologischen oder dem klinischen TNM-Status des jeweiligen Falls erarbeitet. Wurde der Patient nicht neoadjuvant vorbehandelt, so wurde der pathohistologische TNM-Status als Gesamtstatus ergriffen, erhielt der Patient hingegen eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, so ergibt sich das UICC-Stadium aus dem klinisch erfassten prätherapeutischen TNM-Status. Unter diesen Kriterien mussten weitere 607 Patienten ausgeschlossen werden (19,4%). Somit ergibt sich ein endgültiger Datensatz von 2484 Patienten mit UICC-Stadium I-IV. Die folgenden Ausführungen beziehen sich nur auf diese Fälle (s. Abb. 6).

Die mediane Follow-Up-Zeit für alle eingeschlossenen Patienten (n=2484) beträgt 5,0 Jahre nach Diagnose und die mittlere Follow-Up-Zeit liegt im Kollektiv bei 4,8 Jahren. Für die spezifische Untergruppe UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel, die einen Hauptteil der Auswertungen betrifft, liegt die mediane Follow-Up-Zeit bei 4,5 Jahren und die mittlere Follow-Up-Zeit beläuft sich auf 4,7 Jahre. Für das Ende der Beobachtungszeit wurde ein einheitliches Cut-Off-Datum (31.12.2012) gewählt. Ereignisse (z.B. Rezidiv- und Todesfälle) die danach auftraten, wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Patienten wurden unabhängig von Geschlecht, Alter, Sozialstatus und weiteren Erkrankungen eingeschlossen. Die entsprechenden Fallzahlen bezüglich der Einschlusskriterien des untersuchten Kollektivs finden sich im entsprechenden Ergebnisteil sowie in Abbildung 6.



**Abbildung 6: Flussschema der Einschlusskriterien für das untersuchte Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten, die im Diagnosezeitraum 2002-2012 im Tumorzentrum Regensburg dokumentiert und registriert wurden**

Es ist zu beachten, dass sich die Patientenfälle der beiden Ausschlusskriterien (Tumorentität und vorhandenes Stadium) teilweise überschneiden. Dadurch kann man die Zahlenwerte nicht einfach voneinander subtrahieren, um auf die endgültige Anzahl an Patienten des Kollektivs (n=2484) zu kommen.

### **3.4 Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde**

Für die Auswertungen wurden verschiedene klinische und histopathologische Befunde verwendet, die in dem zugrundeliegenden Datensatz dokumentiert sind:

- epidemiologische Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosealter, Behandlung in einem zertifizierten Zentrum
- diagnostische Daten: klinisches und histopathologisches UICC-Stadium, TNM-Status, Tumorstadienlokalisation, histologischer Subtyp, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvagination
- chirurgische Daten: primäre Operationsintention, durchgeführte Operationsart, Anzahl untersuchter Lymphknoten, Residualstatus des Tumors
- perioperative Therapie: neoadjuvante Behandlung, durchgeführte perioperative Radio- und/oder Chemotherapie
- Daten zur Ergebnisqualitätsanalyse: letztes Follow-Up-Datum, Sterbedatum, Datum des Rezidivs, Lokalisation des Rezidivs (lokalregionäres Rezidiv oder Fernmetastasenrezidiv)

Die Angaben zur Höhenlokalisation wurden gemäß der Definition der UICC und den aktuellen S3-Leitlinien gewählt (Wittekind, Meyer 2010, DKG, AWMF, DKH 2014). Hier werden Tumore mit einem Abstand von 12-16cm zur Anokutanlinie als Tumore des oberen Rektumdrittels gewertet, Tumore mit 6-<12cm Abstand als Tumore des mittleren Rektumdrittels und Tumore die weniger als 6cm von der Anokutanlinie entfernt lokalisiert sind, gelten als Tumore des unteren Rektumdrittels.

Die Angaben zur perioperativen Therapie wurden genutzt, um die Patienten in vier Therapiegruppen einzuteilen. Die unterschiedlichen Therapiegruppen bilden sich aus Patienten die, den aktuellen Leitlinien entsprechend, eine perioperative Radiochemotherapie erhielten (neoadj. RT/RCT + adj. CT), Patienten die ausschließlich neoadjuvant behandelt wurden (neoadj. RT/RCT), Patienten die ausschließlich adjuvant therapiert wurden (adj. RT/CT/RCT) und aus Patienten ohne Therapie beziehungsweise ohne Angabe hierzu (keine Therapie/k.A.)

Weiterhin wurden die Patienten nach der Fragestellung, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, oder nicht eingeteilt. Dies entspricht dem Qualitätsindikator 7 der Leitlinien.



### **3.5 Statistische Methoden und Analysen**

Die univariaten, deskriptiven Auswertungen kategorialer Variablen wurden mittels Häufigkeitsverteilungen, Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Zeilen- oder Spaltenprozent numerisch beschrieben, sowie in Balken-/ Linien- und Kreisdiagrammen dargestellt.

Bei metrischen und stetigen Variablen, z.B. dem Diagnosealter, wurden Histogramme erstellt, sowie die Daten numerisch beschrieben (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert).

Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den Variablen zu ermitteln. Weiterhin wurde bei metrischen und stetigen Variablen der Mittelwertvergleich mittels t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede der Mittelwerte bei unabhängigen Stichproben herauszufinden.

Als Endpunkte der Auswertungen wurden Gesamtüberleben, rezidivfreie Überlebenszeit, sowie Rezidivraten für lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive festgelegt. Wenn in den vorliegenden Auswertungen der Begriff des Fernmetastasenrezidivs verwendet wird, so ist hierbei ein Rezidiv des Tumors in Form von einer Metastase gemeint.

Für Rezidiv- und Sterbeereignisse, wie auch für das letzte Datum einer Lebendmeldung wurde mit dem 31.12.2012 ein Cut-Off-Datum gesetzt. Dieser Stichtag markiert das für alle Patienten der Kohorte einheitliche Ende der Beobachtungszeit. Rezidiv- und Todesfälle, die danach auftreten, werden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Überlebenszeit wurde einerseits aus dem Diagnosedatum des Primärtumors und andererseits aus dem letzten Lebtdatum (letzten Follow-Up-Datum), dem Sterbedatum oder aber dem Cut-Off-Datum ermittelt. Analog wurde das rezidivfreie Überleben aus dem Diagnosedatum des Primärtumors, sowie dem Datum der Rezidivdiagnose oder aber dem Sterbedatum, beziehungsweise dem Cut-Off-Datum bestimmt. Die Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode zum deskriptiven Vergleich dargestellt und die Unterschiede zwischen Patientenuntergruppen mittels Logrank-Test nach Cox-Mantel auf ihre Signifikanz geprüft.

P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als signifikant und p-Werte  $<0,001$  als hochsignifikant bewertet.

Weiterhin wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Es wurden sowohl univariable, als auch multivariable Analysen durchgeführt, jeweils für die neoadjuvante Vorbehandlung, die in den Leitlinien als Qualitätsindikator genannt ist, sowie für vier verschiedene Therapieschemata. Die vier Therapieschemata sind die leitlinienadhärente perioperative Radiochemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT), die alleinige neoadjuvante Therapie (neo-

adj.RT/CT/RCT), die ausschließlich adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT), sowie keine Therapie/k.A..

In den multivariablen Analysen wurden die bereits im vorherigen Kapitel 3.4 „Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde“ beschriebenen biologischen, prä- und posttherapeutischen Einflussfaktoren gleichzeitig auf ihre Bedeutung für das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Die Cox-Regressionsanalysen wurden unter Einschluss von Patienten mit fehlenden Angaben zu der Therapie, oder zu einem der einbezogenen Einflussfaktoren durchgeführt. Weiterhin wurde die Hazard Ratio (HR) als Schätzer der Einflussgröße und als Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten angegeben. Die Analyseergebnisse wurden mit einem 95%-Konfidenzintervall und einem p-Wert nach vorher festgelegtem 5%-Signifikanzniveau dargestellt.

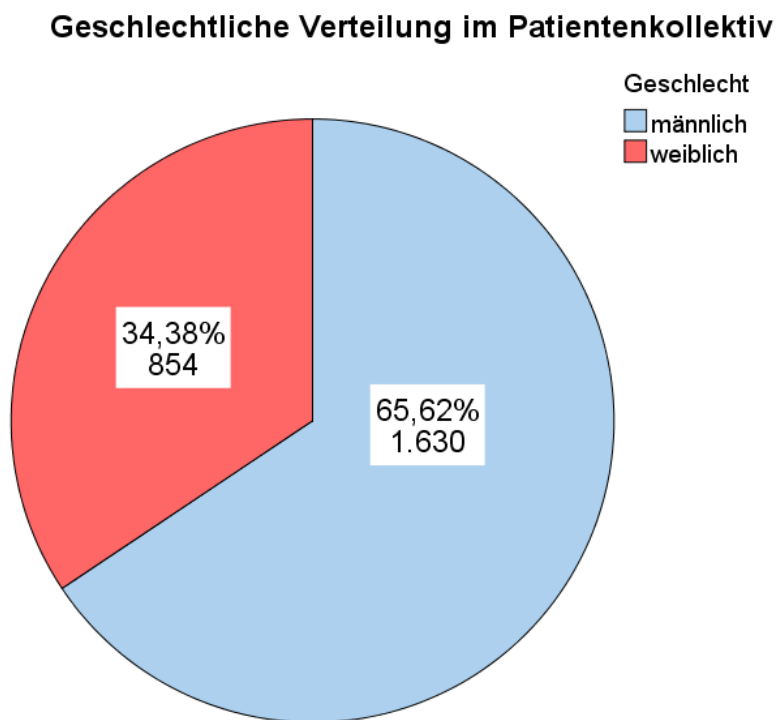
Die statistische Analyse der pseudonymisierten Patientendaten wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 21.0“ durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung des Grundkollektivs

#### 4.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Das Gesamtkollektiv von 2484 Rektumkarzinompatienten umfasst 854 weibliche und 1630 männliche Patienten. Der erhöhte Anteil männlicher Patienten, gegenüber den weiblichen Patientinnen (65,6% vs. 34,4%), entspricht in etwa der in der Literatur beschriebenen Verteilung (Klein et al. 2003, Kaatsch et al. 2012) (s. Abb. 7). Die Altersverteilung ergibt ein Minimum von 28,8 Jahren bei Diagnose und ein Maximum von 95,6 Jahren, wobei das mittlere Diagnosealter bei 67,01 Jahren liegt. Bei 2305 Patienten (92,8%) wurde der Tumor nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Frauen erkranken im Mittel drei Jahre später als Männer (69 Jahre vs. 66 Jahre) (s. Abb. 8).



**Abbildung 7: Geschlechterverhältnis im Gesamtkollektiv mit n=2484 Rektumkarzinompatienten, UICC-Stadium I-IV und Diagnosezeitraum 2002-2012**

## Geschlechtsspezifische Alterverteilung zum Diagnosezeitpunkt

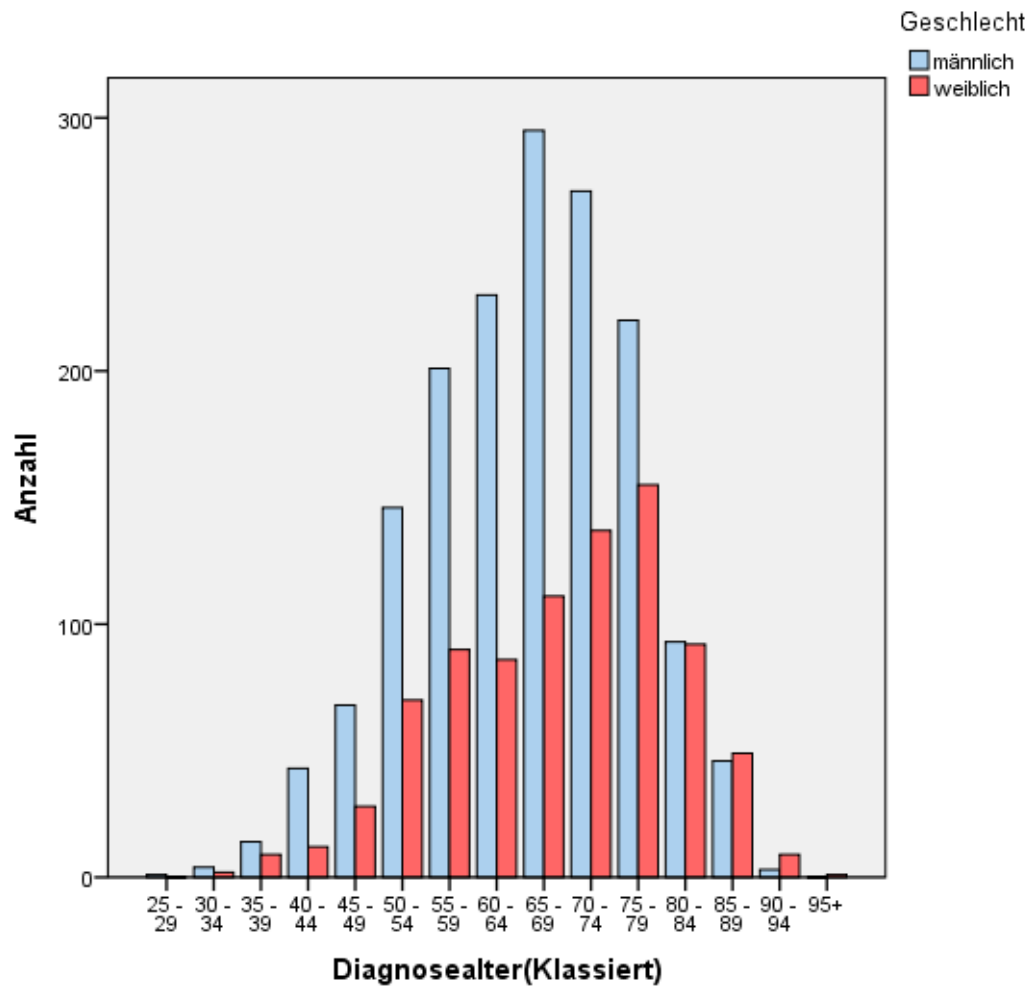
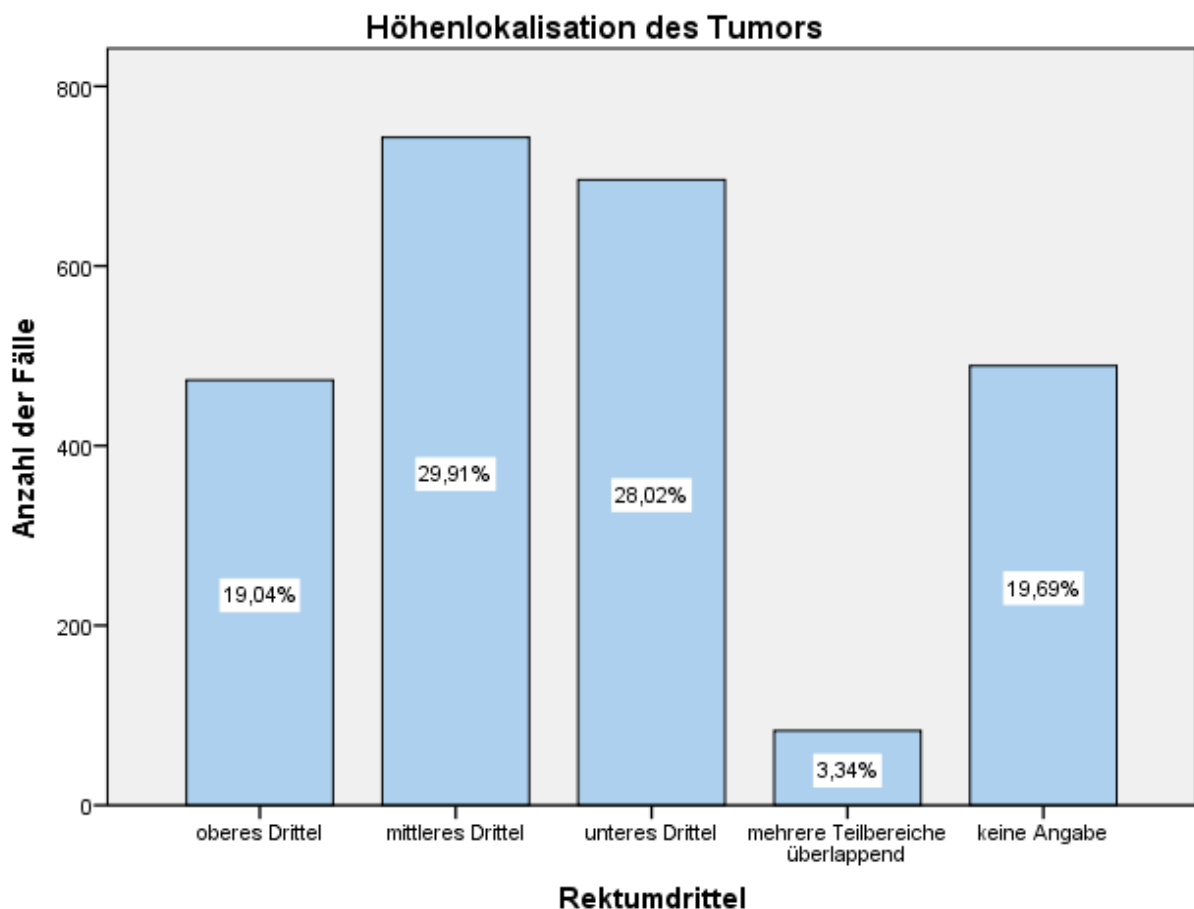


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung nach Diagnosealter des Gesamtkollektivs von 2484 Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium I-IV

#### 4.1.2 Lokalisation und pathohistologische Einteilung der Rektumkarzinome

Bezüglich der Höhenlokalisierung erkennt man einen erhöhten Anteil von Karzinomen im mittleren (29,91%) und im unteren Rektumdrittel (28,02%), gegenüber dem oberen Rektumdrittel (19,04%). Bei 3,34% der Patienten wurde ein Tumor diagnostiziert, der mehrere Teilbereiche überlappt. Wird im folgenden Teil der Arbeit von Tumoren im mittleren/unteren Rektumdrittel gesprochen, so sind hierbei die bereichsübergreifenden Tumore mit eingeschlossen.

Für 489 Patienten (19,7%) gibt es keine Angabe hinsichtlich der Höhenlokalisierung. Hierbei ist zu beachten, dass bei primär metastasierten Tumoren (UICC-Stadium IV) häufig keine Angabe bezüglich der Höhenlokalisierung gemacht wird, im untersuchten Kollektiv bei 172 Patienten (33,2% der Untergruppe), entweder weil dies aufgrund des oft primär palliativen Ansatzes nicht therapieentscheidend ist, oder weil der Tumor sehr ausgedehnt ist und eine Höhenangabe nicht präzise auf ein Rektumdrittel gemacht werden kann. Die Fallverteilung der Höhenlokalisierung ist in Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9: Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum nach Rektumdrittel; Angaben der absoluten Häufigkeiten im Gesamtkollektiv (n=2484) sowie der relativen Häufigkeitsverteilung in %**

Die Histologie der Tumore setzt sich aus elf verschiedenen Histologie-Codes zusammen, deren Häufigkeitsverteilung in Tabelle 7 dargestellt ist. Adenokarzinome ohne nähere Angabe machen mit 2180 Fällen (87,8%) den größten Anteil aus. In 6,8% der Fälle liegt ausschließlich ein Pathologiebefund vor.

**Tabelle 7: Postoperative pathohistologische Bezeichnungen der Tumore im Gesamtkollektiv (n=2484), mit absoluten und relativen Häufigkeitsangaben**

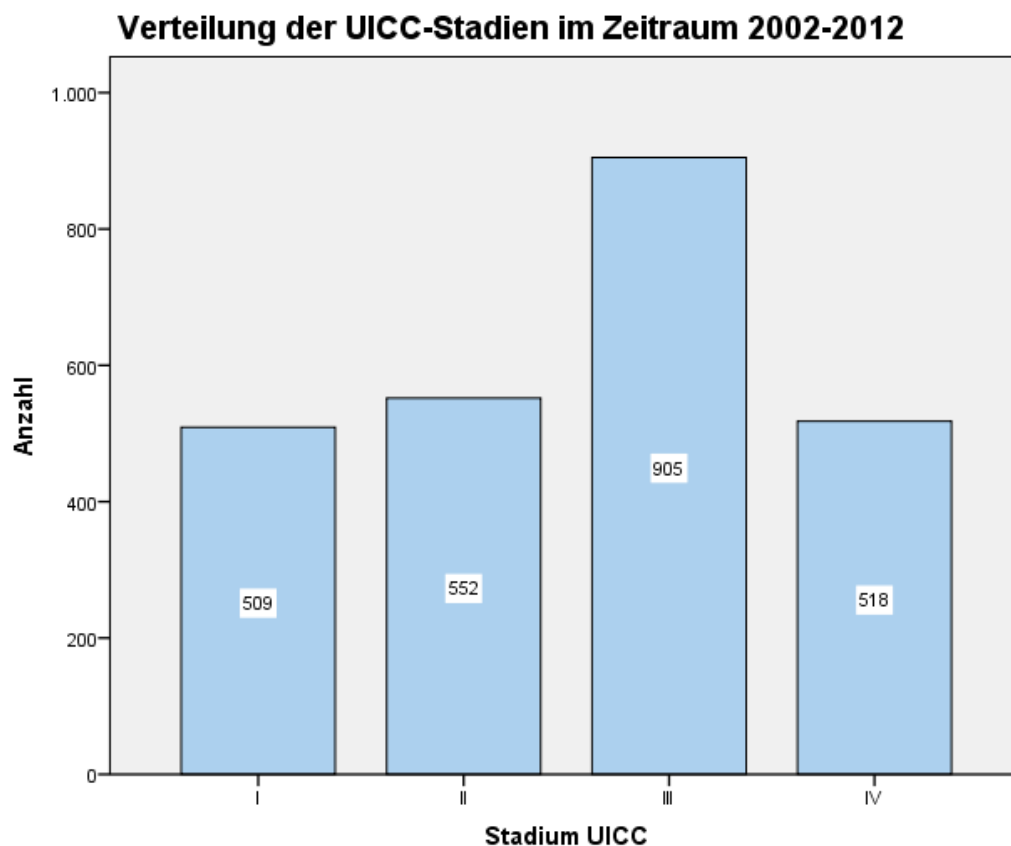
<b>Postoperative histologische Bezeichnung</b>		
	Häufigkeit	Prozent
Adenokarzinom in adenomatösem Polypen	1	0,0
Adenokarzinom in tubulärem Adenom	28	1,1
Adenokarzinom in tubulovillösem Adenom	97	3,9
Adenokarzinom in villösem Adenom	7	0,3
Adenokarzinom o.n.A.	2180	87,8
Adenokarzinom vom Rektumtyp	2	0,1
Intestinales Adenokarzinom	1	0,0
Muzinöses Adenokarzinom	25	1,0
Muzinöses Adenokarzinom Anm.	85	3,4
Muzinöses Karzinom	2	0,1
Papilläres Adenokarzinom	4	0,2
Schleimbildendes Adenokarzinom	9	0,4
Siegelringzelladenokarzinom	4	0,2
Siegelringzellkarzinom	4	0,2
Tubuläres Adenokarzinom	13	0,5
Tubulopapilläres Adenokarzinom	22	0,9
Gesamt	2484	100,0

### 4.1.3 Stadienverteilung und Tumorgrading

Bei 509 Patienten (20,5%) des Kollektivs wurde ein Tumor mit UICC-Stadium I angegeben, bei 552 Fällen (22,2%) ein UICC-Stadium II und in 905 Fällen (36,4%) UICC-Stadium III, sowie bei 518 Patienten (20,9%) ein Stadium IV (s. Tab. 8, sowie Abb. 10).

**Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs von Rektumkarzinompatienten (n=2484) aufgeteilt in die UICC-Stadien I-IV im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

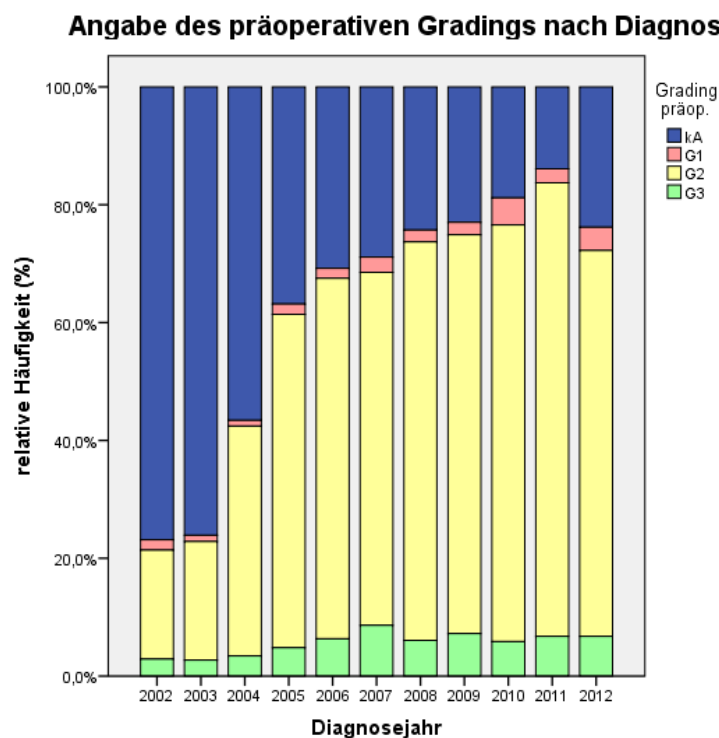
UICC-Stadium	Anzahl der Fälle	relative Häufigkeit (in %)
I	509	20,5
II	552	22,2
III	905	36,4
IV	518	20,9
Gesamt	2484	100,0



**Abbildung 10: Absolute Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs (n=2484) von Rektumkarzinompatienten aufgeteilt nach UICC-Stadien I-IV im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Man erkennt einen erhöhten Anteil an Tumoren mit UICC-Stadium III, wobei sich die anderen Stadien zahlenmäßig fast gleichmäßig aufteilen, mit durchschnittlich 21,2%.

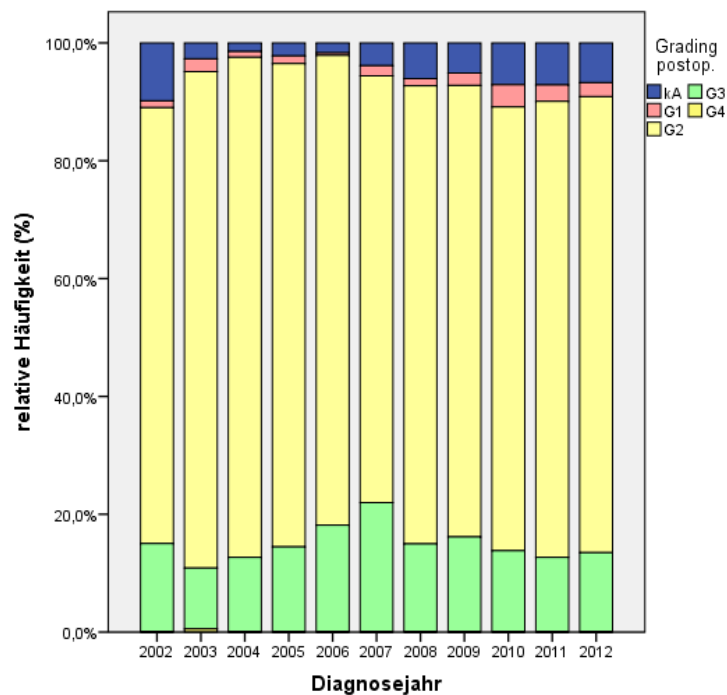
Das Tumorgrading wird in präoperatives und postoperatives Grading unterteilt und separat analysiert. Generell ist der Anteil fehlender Angaben beim präoperativen Grading höher, als beim postoperativen Grading (34,9% vs. 4,9%). Bei beiden Gradingangaben dominiert Kategorie G2. Hinsichtlich des präoperativen Gratings erkennt man im Zeitverlauf 2002-2012 einen fast kontinuierlichen Rückgang der Fälle ohne Angabe (von 76,9% ohne Angabe im Jahr 2002, auf 13,9% im Jahr 2011 und erstmalig erneuter Zunahme auf 23,8% im folgenden Jahr), hauptsächlich durch Zunahme der G2-Kategorie (2002: 18,5% vs. 2012: 65,5%) (s. Abb. 11 sowie Tab. 9). Beim postoperativen Grading schwankt der Anteil der fehlenden Angaben zwischen einem Minimum im Jahr 2004 von 2,5% und einem Maximum von 14,8% im Jahr 2011. Auch hier ist die Kategorie G2 mit 78,2% am häufigsten (s. Abb. 12 sowie Tab. 10).



**Abbildung 11: Relative Häufigkeitsverteilung präoperativer Gradingangaben G1-G3 im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Diagnosejahr (Zeitraum 2002-2012)**



**Angabe des postoperativen Gradings nach Diagnosejahr**



**Abbildung 12: Relative Häufigkeitsverteilung postoperativer Gradingangaben G1-G4 im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Diagnosejahr (Zeitraum 2002-2012)**

**Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der präoperativen Gradingangaben im Gesamtkollektiv (n=2484) von Rektumkarzinompatienten im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Grading präoperativ	Anzahl der Fälle	relative Häufigkeit (in %)
G1	58	2,3
G2	1416	57,0
G3	143	5,8
keine Angabe	867	34,9
Gesamt	2484	100,0

**Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der postoperativen Gradingangaben im Gesamtkollektiv (n=2484) von Rektumkarzinompatienten im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Grading postoperativ	Anzahl der Fälle	relative Häufigkeit (in %)
G1	46	1,9
G2	1943	78,2
G3	372	15,0
G4	1	0,0
keine Angabe	122	4,9
Gesamt	2484	100,0

#### 4.1.4 Zentrumsbehandlung im Patientenkollektiv

Mit Einführung der zertifizierten Darmkrebszentren im Jahr 2007, wuchs der Anteil der Patienten, die sich in solchen behandeln ließen. Dies ist auch auf die zunehmende Zertifizierung von verschiedenen Einrichtungen im Zeitverlauf zurückzuführen. Im gesamten Patientenkollektiv von 2484 Patienten und über den gesamten Zeitraum 2002-2012, wurden 1136 Patienten (45,7%) in einem Darmkrebszentrum behandelt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass 24 Patienten mit Diagnose im Jahr 2006 als Zentrumsfall gewertet und dokumentiert wurden, da sie erst im Jahr 2007 operiert wurden.

Im Zeitraum 2007-2012 liegt der Anteil der Zentrumsbehandlungen bei 76,3% (s. Tab. 11), wobei auch hier im Zeitverlauf eine Zunahme, auf bis zu 84,9% im Jahr 2012, zu verzeichnen ist. Die zeitliche Entwicklung der Zentrumsbehandlung ist in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

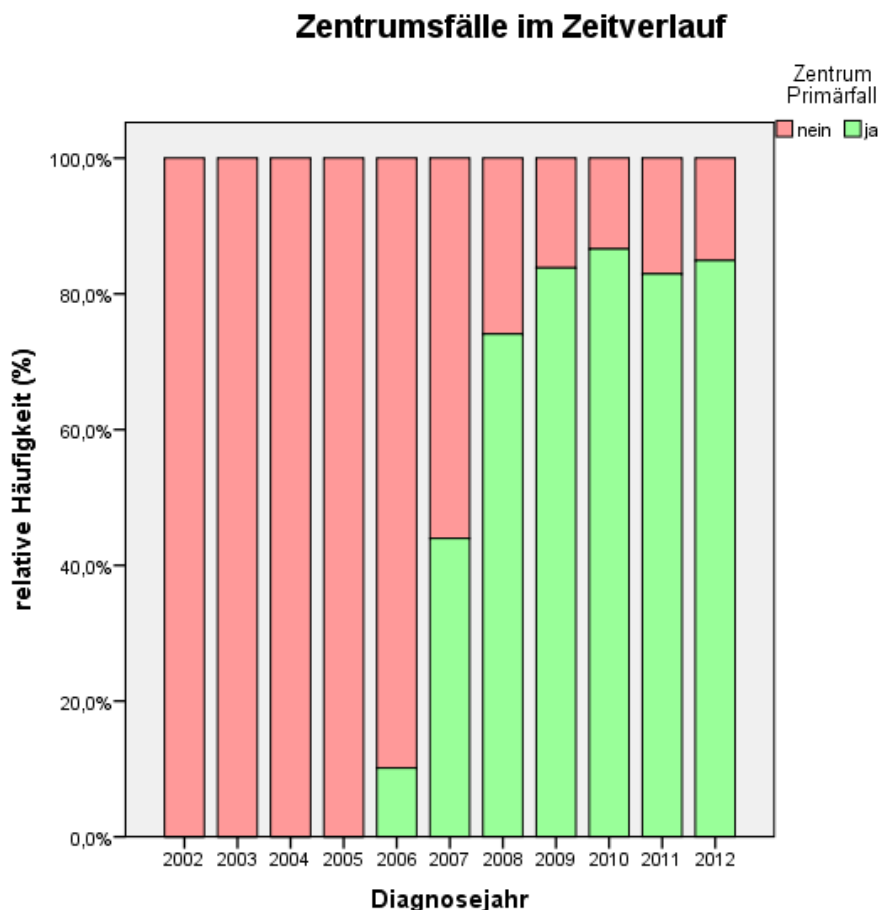


Abbildung 13: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung der Zentrumsbehandlung im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) im Zeitraum 2002-2012

**Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs an Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Zentrumsbehandlung in den Zeiträumen 2007-2012 und 2002-2012**

Zentrumsbehandlung	Zeitraum 2007-2012		Zeitraum 2002-2012	
	Anzahl	relative Häufigkeit (in %)	Anzahl	relative Häufigkeit (in %)
nein	345	23,7	1348	54,3
ja	1112	76,3	1136	45,7
<b>Gesamt</b>	<b>1457</b>	<b>100,0</b>	<b>2484</b>	<b>100,0</b>

An dieser Stelle muss beachtet werden, dass unter dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Begriff der „Nicht-Zentrumspatienten“ zwei unterschiedliche Patientengruppen subsumiert sind. Diese Gruppe beinhaltet Patienten die in einer Klinik therapiert wurden, die im Zeitverlauf zu einem Darmkrebszentrum zertifiziert wurde (einem sogenannten „Vorzentrum“). Zudem gehören auch diejenigen Patienten in die Gruppe der Nicht-Zentrumspatienten, die in Kliniken therapiert wurden die bis zum Ende des Jahres 2012 kein Darmzentrum wurden. Die insgesamt 1348 Patienten, die nicht in zertifizierten Darmkrebszentren behandelt wurden, setzen sich somit aus 914 „Vorzentrumspatienten“ und 434 Patienten einer anderen Klinik zusammen. Im Zeitverlauf 2002-2012 betrachtet, verteilen sich die Fälle der Patienten die in einer solchen „anderen Klinik“, also weder Vorzentrum noch Zentrum, behandelt wurden, relativ gleichmäßig.

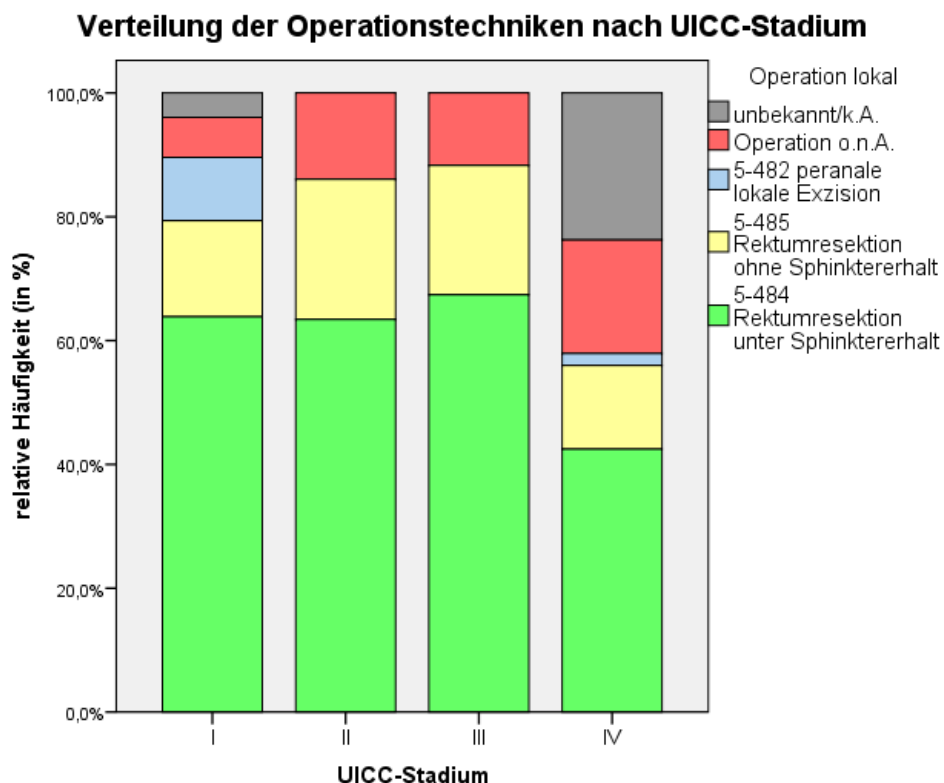
#### 4.1.5 Chirurgische Therapie

Unter allen eingeschlossenen Patienten des Kollektivs (n=2484) ist bei 1968 Personen (79,2%) eine radikale Operation durchgeführt worden, wobei 1505 Patienten (60,6%) unter Sphinktererhalt und 463 Patienten (18,6%) ohne Sphinktererhalt operiert wurden. Bei 62 Patienten ist eine endoskopische perianale lokale Exzision (Operationsschlüssel 5-482) dokumentiert (2,5%), wobei hiervon 52 Patienten mit UICC-Stadium I, sowie 10 Patienten mit UICC-Stadium IV eine endoskopische Abtragung erhielten. 311 Patienten (12,5%) haben eine Operation erhalten, jedoch besteht keine genauere Information hierzu (Operation o.n.A.). Bei 143 Patienten (5,8%) des Kollektivs ist unbekannt, ob operiert wurde. Unter diesen Fällen haben die meisten Patienten (n=123) ein UICC-Stadium IV, die übrigen 20 Patienten haben ein UICC-Stadium I.

Die Differenzierung der radikalen Operation, zwischen Sphinktererhalt oder Sphinkterresektion, ist in den Stadien UICC I-III prozentual ähnlich verteilt. Bei UICC-Stadium IV erkennt man eine Häufung fehlender Angaben (bei 23,7% der Patienten wurden keine Angaben bezüglich einer Operation gemacht), was mit dem palliativ-konservativen Therapieansatz in diesem fortgeschrittenen Stadium in Zusammenhang gebracht werden kann. So ergibt sich für UICC-Stadium I eine radikale Operation in 79,4% der Fälle (63,9% sphinktererhaltend operiert). Bei Patienten mit UICC-Stadium II wurde in 86,0% der Fälle eine Rektumresektion unter Sphinktererhalt (Operationsschlüssel 5-484) oder ohne Sphinktererhalt (Operationsschlüssel 5-485) angegeben (63,4% sphinktererhaltend). In UICC-Stadium III ist in 88,3% ein Operationsschlüssel 5-484 oder 5-485 dokumentiert worden (67,4% sphinktererhaltend). An dieser Stelle ist für UICC-Stadium II und III im Besonderen anzumerken, dass bei den Fällen ohne Angabe eines Operationsschlüssels 5-484 oder 5-485 („Operation o.n.A.“) auch radikale Operationen durchgeführt wurden, es gibt hier lediglich keine genauere Dokumentation bezüglich der Operationstechnik/-art. Die Häufigkeitsverteilungen der durchgeführten Operationstechniken nach UICC-Stadium I-IV sind Tabelle 12, sowie Abbildung 14 zu entnehmen.

**Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeitsverteilungen der durchgeführten Operationstechniken im untersuchten Zeitraum 2002-2012 im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484) aufgegliedert nach UICC-Stadium I-IV**

Operation lokal	UICC-Stadium									
	I		II		III		IV		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
<b>5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt</b>	325	63,9%	350	63,4%	610	67,4%	220	42,5%	1505	60,6%
<b>5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt</b>	79	15,5%	125	22,6%	189	20,9%	70	13,5%	463	18,6%
<b>5-482 perianale lokale Exzision</b>	52	10,2%	0	0,0%	0	0,0%	10	1,9%	62	2,5%
<b>Operation o.n.A.</b>	33	6,5%	77	13,9%	106	11,7%	95	18,3%	311	12,5%
<b>unbekannt/k.A.</b>	20	3,9%	0	0,0%	0	0,0%	123	23,7%	143	5,8%
<b>Gesamt</b>	509	100,0%	552	100,0%	905	100,0%	518	100,0%	2484	100,0%



**Abbildung 14: Relative Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken nach UICC-Stadium I-IV im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

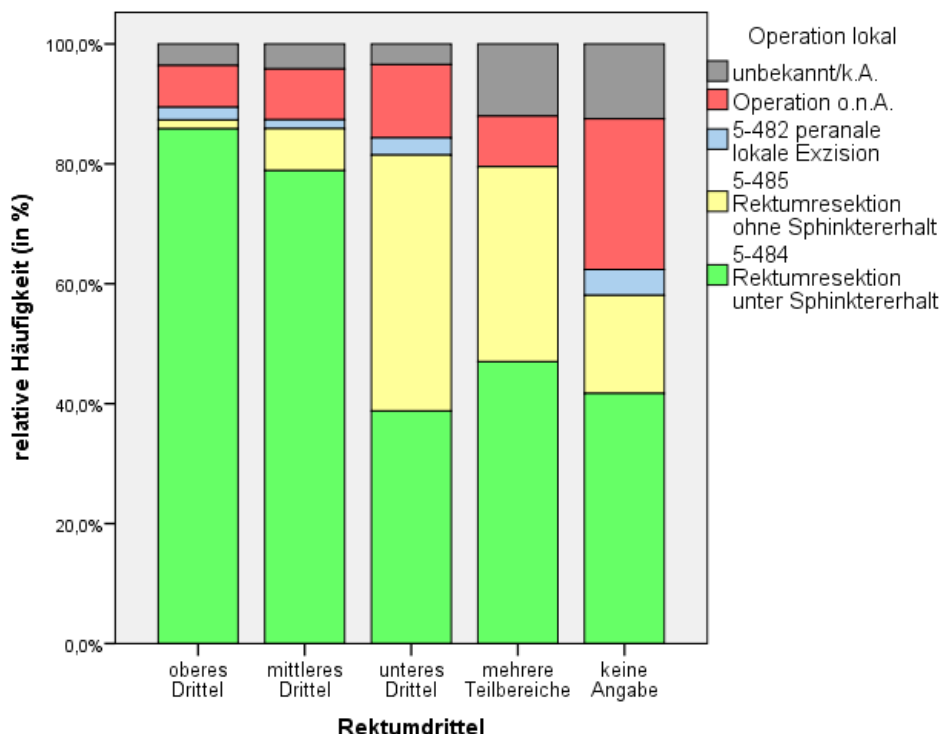
Betrachtet man die Patienten des Kollektivs hinsichtlich der Tumorstufenlokalisation, so wurde unter allen 2484 Patienten des Kollektivs bei 473 Patienten (19,0%) ein Tumor im oberen Rektumdrittel diagnostiziert, bei 743 Patienten (29,9%) im mittleren und bei 696 Patienten (28,0%) im unteren Rektumdrittel. Bereichsübergreifende Tumore wurden bei 83 Patienten

(3,3%) des Gesamtkollektivs festgestellt und bei 489 Personen (19,7%) fehlt die Angabe der Höhenlokalisation des Tumors. Von den Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdr Drittel wurde in 406 Fällen (85,5%) unter Erhaltung des Sphinkters operiert, bei sieben Patienten dieser Gruppe (1,5%) wurde nicht sphinktererhaltend operiert. Bei zehn Fällen (2,1%) aller Patienten mit einem Befall des oberen Rektumdr Drittels wurde der Tumor endoskopisch peranal lokal abgetragen und 33 Patienten (7,0%) dieser Untergruppe wurden operiert, aber es fehlt eine nähere Angabe hierzu. Bei 17 der 473 Patienten (3,6%) mit einem Tumor im oberen Rektumdr Drittel ist keine Angabe zu einer Operation gemacht. 586 Patienten mit einem Karzinom im mittleren Rektumdr Drittel (78,9% dieser Gruppe) wurden sphinktererhaltend operiert, bei 52 Patienten (7,0%) konnte der Sphinkter nicht erhalten bleiben. Unter den Fällen im mittleren Drittel wurde bei elf Patienten (1,5%) lokal peranal reseziert und bei 63 Patienten (8,5%) wurde operiert, aber keine genaue Angabe dazu gemacht. Bei 31 Patienten (4,2%) fehlt eine Angabe bezüglich der Durchführung einer Operation. Im unteren Rektumdr Drittel wurden 270 Patienten sphinktererhaltend operiert (38,8%), bei 297 Patienten war dies nicht möglich (42,7%). Eine endoskopische perianale Abtragung erhielten 20 Patienten der Untergruppe (2,9%) und in 85 Fällen wurde operiert, jedoch ist nichts genaueres hierzu angegeben. In 24 Fällen (3,4%) an Patienten mit einem Tumor im unteren Rektumdr Drittel ist unbekannt, ob operiert wurde. Bei den 83 Patienten mit bereichsübergreifenden Tumoren, wurde in 39 Fällen (47,0%) unter Sphinktererhalt reseziert und in 27 Fällen (32,5%) wurde der Sphinkter nicht erhalten. Bei sieben Patienten dieser Gruppe (8,4%) wurde operiert, aber keine nähere Angabe hierzu gemacht und bei 10 Patienten (12,0%) ist unbekannt, ob operiert wurde. Unter den 489 Patienten ohne eine Angabe zur Höhenlokalisation des Tumors wurde bei 204 Personen (41,7%) sphinktererhaltend operiert und bei 80 Personen (16,4%) war kein Sphinktererhalt möglich. Eine lokale perianale Abtragung erfolgte in dieser Untergruppe bei 21 Patienten (4,3%) und eine Operation ohne nähere Angabe in 123 Fällen (25,2%). Unbekannt ob operiert wurde ist hier bei 61 Patienten (12,5%). (s. Tab. 13 sowie Abb. 15).

**Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten Operationstechniken im untersuchten Zeitraum 2002-2012, im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484), aufgegliedert nach Höhenlokalisation des Tumors (oberes/mittleres/unteres Rektumdrittel/mehrere Teilbereiche)**

Operation lokal	Rektumdrittel											
	oberes Drittel		mittleres Drittel		unteres Drittel		mehrere Teilbereiche		keine Angabe		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	406	85,8%	586	78,9%	270	38,8%	39	47,0%	204	41,7%	1505	60,6%
5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	7	1,5%	52	7,0%	297	42,7%	27	32,5%	80	16,4%	463	18,6%
5-482 perianale lokale Exzision	10	2,1%	11	1,5%	20	2,9%	0	0,0%	21	4,3%	62	2,5%
Operation o.n.A.	33	7,0%	63	8,5%	85	12,2%	7	8,4%	123	25,2%	311	12,5%
unbekannt/k.A.	17	3,6%	31	4,2%	24	3,4%	10	12,0%	61	12,5%	143	5,8%
Gesamt	473	100,0%	743	100,0%	696	100,0%	83	100,0%	489	100,0%	2484	100,0%

**Verteilung der Operationstechniken nach Höhenlokalisation des Tumors**



**Abbildung 15: Relative Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken nach Höhenlokalisation (nach Rektumdrittel) des Tumors im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Im Folgenden werden die durchgeführten Operationstechniken für UICC-Stadium II und III gesondert betrachtet. Bei 268 Patienten (10,8%) des Kollektivs mit UICC-Stadium II und III wurde ein Tumor im oberen Rektumdrittel dokumentiert. Von dieser Untergruppe wurden 242 Patienten (90,3%) unter Sphinktererhalt operiert, bei 5 Personen (1,9%) wurde der Analsphinkter nicht erhalten. 21 Personen (7,8%) erhielten eine Operation ohne nähere Angabe.

931 Patienten (37,5%) des Kollektivs haben ein Rektumkarzinom mit UICC-Stadium II und III, bei welchem als Höhenlokalisation mittleres oder unteres Drittel angegeben ist. Bei Patienten mit einem Befall des mittleren Rektumdrittels wurde bei 392 Patienten (83,9% der Untergruppe) der Sphinkter erhalten, bei 37 Patienten konnte er nicht erhalten werden (7,9%). Im unteren Rektumdrittel konnte der Sphinkter bei 193 Patienten (41,6%) erhalten bleiben. Der Anteil an Patienten, die ohne Sphinktererhalt operiert wurden, liegt hier bei 45,9% (n=213). Die Anteile an Patienten mit fehlender näherer Angabe bezüglich der Operationsart (Operation o.n.A.) liegen im mittleren Drittel bei 8,1% (n=38) und im unteren Drittel bei 12,5% (n=58). Von diesen Fällen mit Tumoren im mittleren oder unteren Drittel ist bei 480 Patienten (19,3% des Gesamtkollektivs, bzw. 51,6%) eine Totale Mesorektale Exzision (TME) angegeben. Nur für UICC-Stadium II beträgt der Anteil mit angegebener TME 46,2% und nur für UICC-Stadium III betrachtet, liegt er bei 54,7%. Der geringe prozentuale Anteil an Angaben einer TME als Operationsart liegt an einem fehlenden OPS-Schlüssel und ist somit dokumentationsbedingt niedrig.

Bei 61 Patienten (2,5% des Gesamtkollektivs) mit UICC-Stadium II und III wurde ein bereichsüberlappender Tumor diagnostiziert. Bei 36 Personen (59,0% der Untergruppe) wurde hierbei der Sphinkter erhalten, bei 20 Personen hingegen nicht (32,8% der Untergruppe). Fünf Personen haben keine nähere Angabe zur Operationstechnik (8,2% der Untergruppe). Von diesen Fällen mit bereichsübergreifenden Tumoren wurde bei 36 Patienten (1,4% des Gesamtkollektivs) eine TME dokumentiert, was 59,0% dieser Gruppe entspricht. Die entsprechenden Häufigkeiten an durchgeführten Operationen, aufgegliedert nach Höhenlokalisation des Tumors, bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel sind Tabelle 14 zu entnehmen.



**Tabelle 14; Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten Operationstechniken aufgegliedert nach Höhenlokalisation des Tumors nach Rektumdrittel bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Operation lokal	Rektumdrittel bei UICC-Stadium II und III									
	oberes Drittel		mittleres Drittel		unteres Drittel		mehrere Teilbe- reiche		keine Angabe	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	242	90,3%	392	83,9%	193	41,6%	36	59,0%	97	49,2%
5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	5	1,9%	37	7,9%	213	45,9%	20	32,8%	39	19,8%
Operation o.n.A.	21	7,8%	38	8,1%	58	12,5%	5	8,2%	61	31,0%
Gesamt	268	100,0%	467	100,0%	464	100,0%	61	100,0%	197	100,0%

#### 4.1.6. Übersicht über die Therapieschemata aller Patienten des Kollektivs

In der folgenden Tabelle (s. Tab. 15) und der anschließenden Grafik (s. Abb. 16) werden die unterschiedlichen durchgeführten Therapieschemata für Patienten des Gesamtkollektivs (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012 mit einem Tumor im UICC-Stadium I-IV zusammenfassend dargestellt. Die Unterteilung der Patienten des gesamten Kollektivs wurde hier nach den Indikationsgruppen der aktuellen Leitlinien gewählt und die Patienten mit verschiedenen Therapieempfehlungen wurden in die entsprechenden Gruppen eingeteilt.

**Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012, aufgeteilt in Untergruppen mit gleicher Therapieempfehlung nach aktuellen S3-Leitlinien Kolorektales Karzinom (DKG, AWMF, DKH 2014)**

Tumorstadium nach UICC	perioperative Therapie	Anzahl im Gesamtkollektiv (n= 2484)	Relative Häufigkeit (in % der Fälle des jeweiligen UICC-Stadiums)	Relative Häufigkeit im Gesamtkollektiv (in %)
<b>UICC-Stadium I</b>	keine	467	91,7	18,8
	durchgeführt	42	8,3	1,7
<b>UICC-Stadium II/III; oberes Rektumdrittel</b>	adjuvante CT	31	11,6	1,2
	neoadjuvante RT/RCT + adjuvante CT	46	17,2	1,9
	keine Therapie nach Leitlinien	191	71,2	7,7
<b>UICC-Stadium II/III; mittleres/unteres Rektumdrittel</b>	neoadjuvante RT/RCT + adjuvante CT	392	39,5	15,8
	neoadjuvante RT/RCT	286	28,8	11,5
	adjuvante RT/CT/RCT	163	16,4	6,6
	keine Therapie/k.A.	151	15,2	6,1
<b>UICC-Stadium II/III; Rektumdrittel nicht bekannt</b>		197	13,5	7,9
<b>UICC-Stadium IV</b>	palliative CT	322	62,2	13,0
	keine/andere Therapie	196	37,8	7,9
<b>Gesamt</b>		2484		100,0

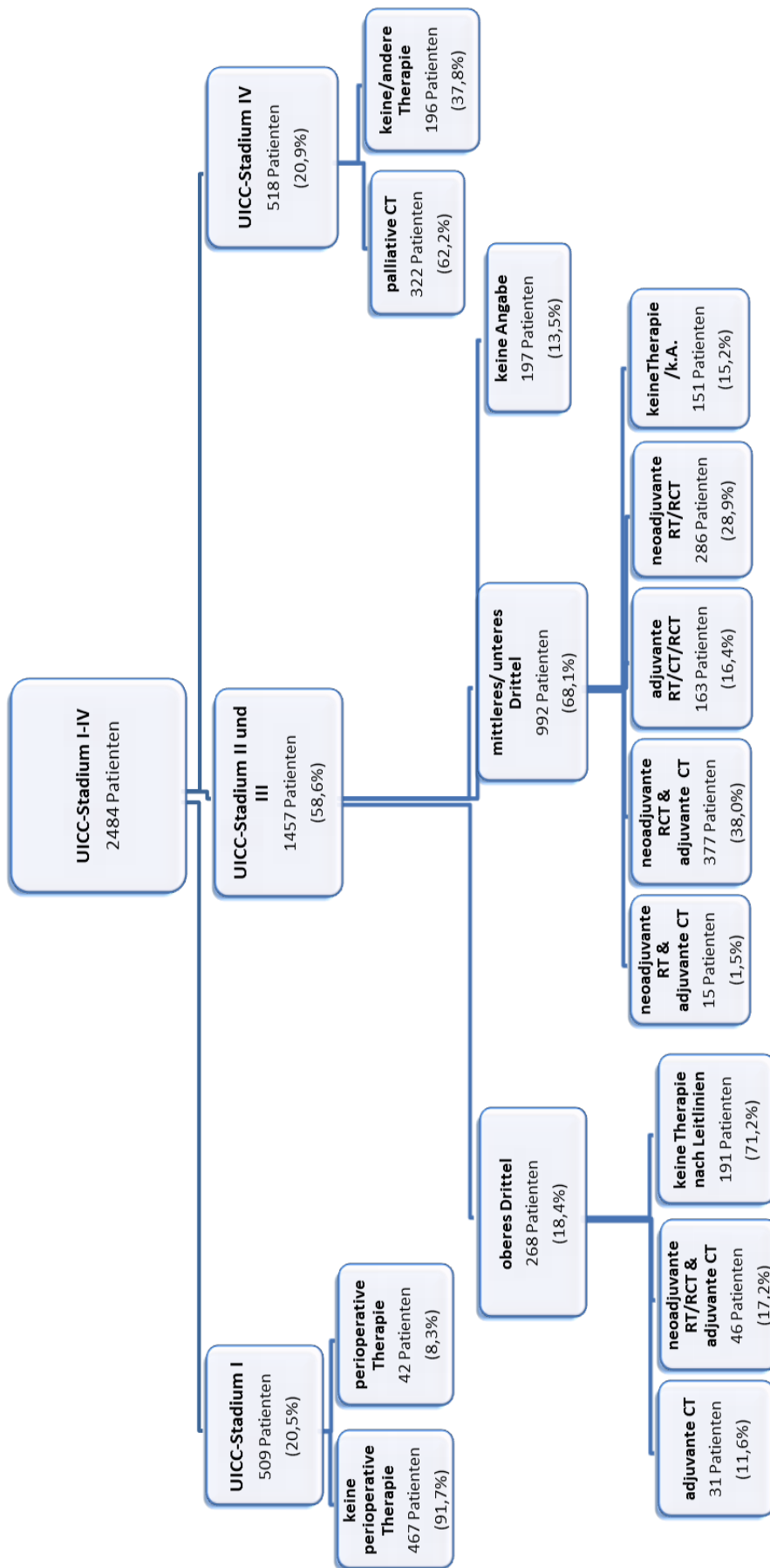


Abbildung 16: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapieschemata im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach UICC-Stadium I-IV und Höhenlokalisation des Tumors nach Rektumdrittel (Zeitraum 2002-2012)

## **4.2 Perioperative Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel**

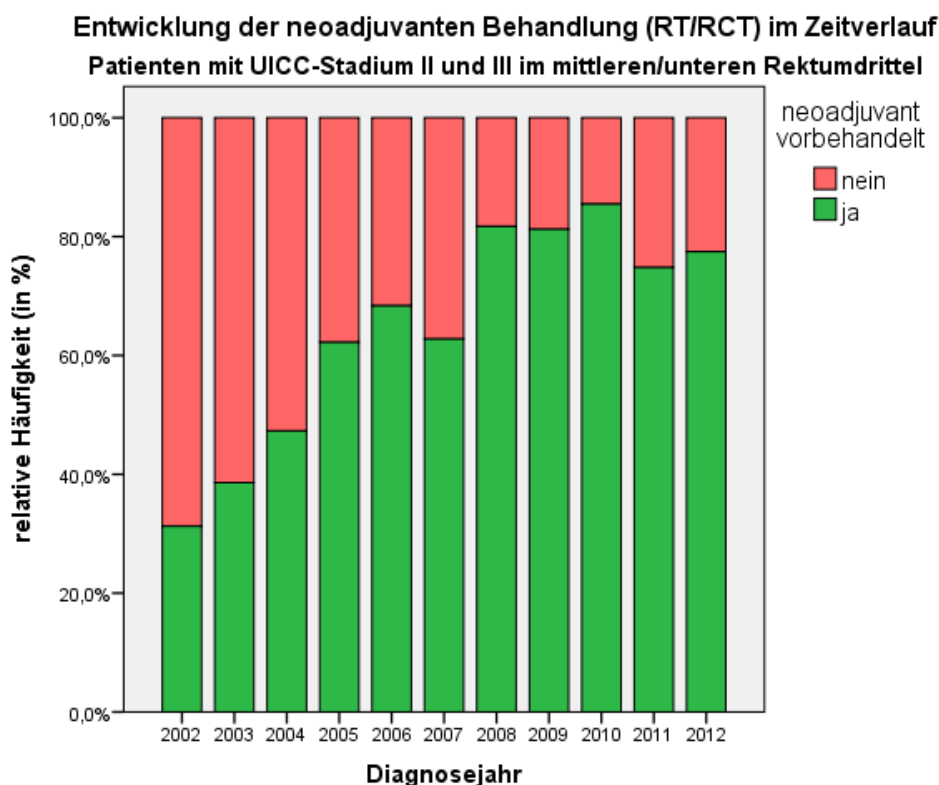
### **4.2.1 Häufigkeitsverteilung, Zeitverlauf und Zentrumsbehandlung der neoadjuvanten Therapie als Qualitätsindikator**

Der Qualitätsindikator 7 in den Leitlinien, der zugleich einen wichtigen Indikator im Kennzahlenbogen der jährlichen Auditberichte für die Darmzentren darstellt, beschreibt den Anteil an Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie erhielten, unabhängig von einer anschließenden postoperativen Therapie. Im gesamten Zeitraum 2002-2012 wurden 679 Patienten (68,4%) dieser Gruppe neoadjuvant behandelt (s. Tab. 16).

**Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung bei Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

<b>neoadjuvante Therapie</b>	<b>UICC-Stadium II und III (Anzahl n und relative Häufigkeiten in %)</b>	
ja	679	68,4%
nein	313	31,6%
Gesamt	992	100,0%

Im Zeitverlauf 2002-2012 erkennt man eine Zunahme des Anteils an neoadjuvanter Behandlung von initial 31,3% im Jahr 2002, auf 77,5% im Jahr 2012, wobei das Maximum mit 85,5% im Jahr 2010 erreicht wird (s. Abb. 17).



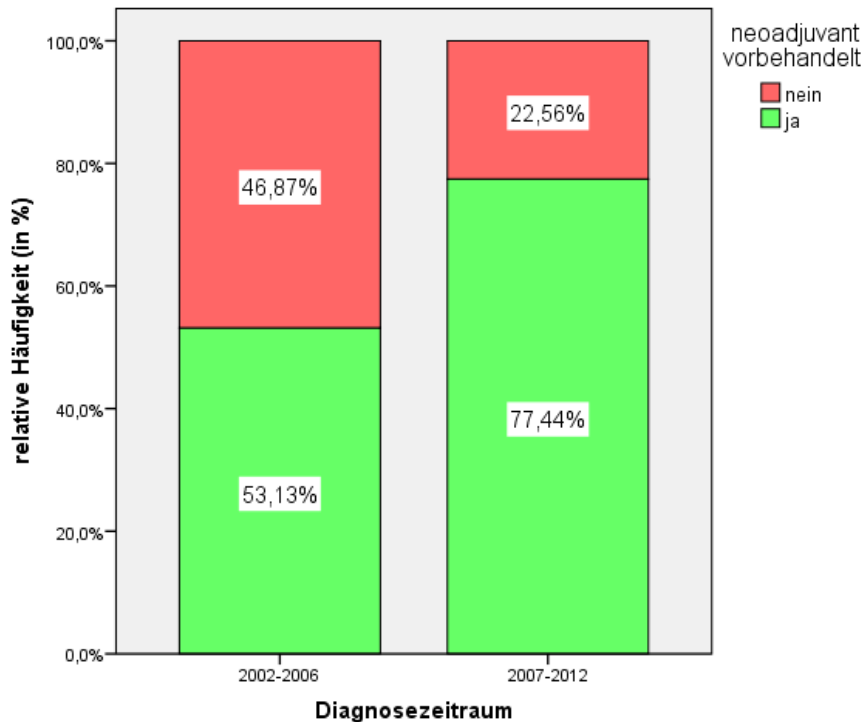
**Abbildung 17: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Betrachtet man die beiden Zeiträume, vor und nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren, hinsichtlich der neoadjuvanten Therapie dieser Gruppe (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel) miteinander, so wurden im Zeitraum vor Einführung der Zertifizierung (2002-2006) 195 Patienten (53,1%) neoadjuvant behandelt und im Zeitraum nach Einführung der Zertifizierung (2007-2012) 484 Patienten (77,4%) (s. Tab. 17 und Abb. 18).

**Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Diagnosezeitraum vor bzw. nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012)**

Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten nach Diagnosezeitraum (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel)						
Diagnosezeitraum	neoadjuvante Therapie					
	nein		ja		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
2002-2006	172	46,9%	195	53,1%	367	100,0%
2007-2012	141	22,6%	484	77,4%	625	100,0%
Gesamt	313	31,6%	679	68,4%	992	100,0%

**Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Diagnosezeitraum**



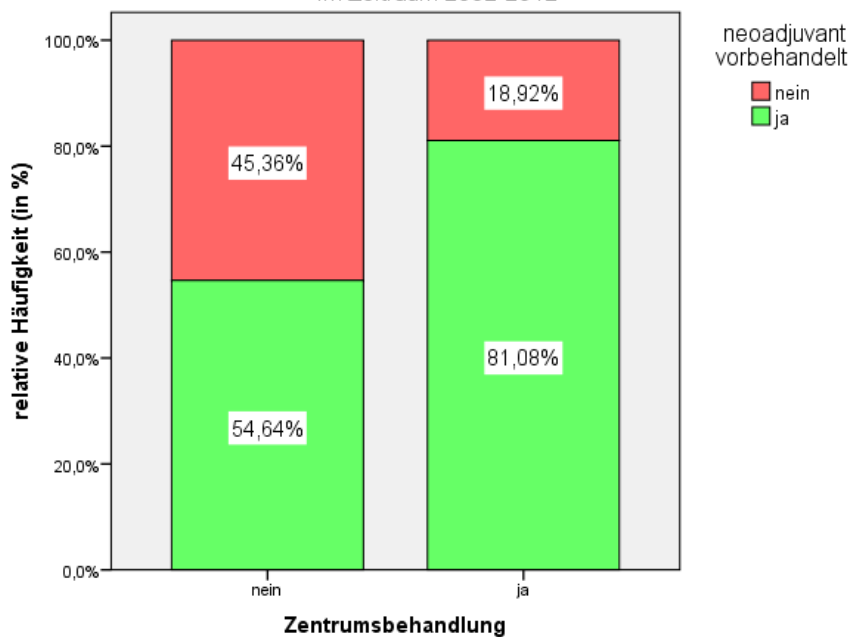
**Abbildung 18: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie nach Diagnosezeitraum vor bzw. nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Die neoadjuvante Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel, je nachdem ob sie in einem zertifizierten Darmkrebszentrum behandelt wurden oder nicht, ergibt ein ähnliches Bild wie der Vergleich der beiden Zeiträume (2002-2006 bzw. 2007-2012). 420 der 518 in Darmkrebszentren behandelten Patienten (81,1%) erhielten eine neoadjuvante Behandlung. Von den Fällen, die nicht primär in Zentren behandelt wurden, erhielten 259 Personen (54,6%) eine neoadjuvante Therapie (s. Tab. 18 und Abb. 19).

**Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) in Abhängigkeit einer Zentrumsbehandlung (Zeitraum 2002-2012)**

Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten nach Zentrumsbehandlung (Zeitraum 2002-2012) (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel)						
Zentrumsbehandlung	neoadjuvant vorbehandelt					
	nein		ja		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
nein	215	45,4%	259	54,6%	474	100,0%
ja	98	18,9%	420	81,1%	518	100,0%
Gesamt	313	31,6%	679	68,4%	992	100,0%

**Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Zentrumsbehandlung**  
im Zeitraum 2002-2012



**Abbildung 19: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie aufgeteilt nach Zentrumsbehandlung für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

## 4.2.2 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Therapieschemata nach Leitlinien

Die Patienten mit einem Tumor in UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992) bilden den Schwerpunkt der Betrachtungen und Analysen der vorliegenden Arbeit, da in diesen Tumorstadien nach Leitlinien eine perioperative Radiochemotherapie empfohlen wird.

Im UICC-Stadium II und III ist, für Tumoren des mittleren und unteren Drittels (bereichsübergreifende Tumore werden im Folgenden zu dieser Gruppe hinzugezählt), eine neoadjuvante Radiotherapie oder aber Radiochemotherapie indiziert und zusätzlich eine postoperative Chemotherapie, unabhängig vom postoperativen Stadium. Wird ein „Downsizing“ des Tumors angestrebt, so soll die Radiochemotherapie einer Kurzzeitbestrahlung vorgezogen werden. Eine primäre Operation ist eine mögliche Behandlungsoption, wenn der Nodalstatus nicht sicher ist und der Tumor einen cT1/2-Status aufweist. Ist der Tumor R1-reseziert worden, oder aber es kam intraoperativ zum Tumoreintriss, so sollte postoperativ eine Radiochemotherapie erfolgen, insofern nicht neoadjuvant therapiert wurde. Auch bei fehlender präoperativer Therapie, sowie UICC-Stadium II und III soll eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Eine alleinige postoperative Chemotherapie oder Radiotherapie ist hier nur bei Kontraindikationen Therapie der Wahl. Eine adjuvante Chemotherapie ist generell immer indiziert, auch bei vollständiger Remission.

[S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.0, Juni 2013 (DKG, AWMF, DKH 2014)]

Hinsichtlich der Ergebnisse der Analysen einer leitlinienadhärenten Therapie muss immer beachtet werden, dass es sich hierbei um Empfehlungen handelt, um eine optimale Patientenversorgung zu ermöglichen. Diese Empfehlungen können nicht pauschal auf alle Patienten übertragen werden, denn es muss immer der individuelle Einzelfall im Vordergrund des Handelns stehen. Wurde keine leitlinienadhärente Therapie durchgeführt, so ist diese unter Umständen vom Patienten abgelehnt worden, es bestanden Kontraindikationen hierfür, oder die Nebenwirkungen erforderten durch ihre Intensität einen Abbruch der Behandlung. Empfehlungen der behandelnden Ärzte, eine leitlinienadhärente Therapie durchzuführen, können somit keinesfalls mit den folgenden Ergebnissen gleichgesetzt werden.



Die 992 Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel erhielten in 84,8% eine zusätzliche perioperative Therapie. Bei 392 der 992 Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (39,5%), wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie und eine postoperative adjuvante Chemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) nach Leitlinien gegeben, wobei 377 Patienten (38,0%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie und eine adjuvante Chemotherapie (neoadj. RCT + adj. CT) erhielten und 15 Patienten (1,5%) eine neoadjuvante Radiotherapie und eine adjuvante Chemotherapie (neoadj. RT + adj. CT).

286 Patienten (28,8%) erhielten eine neoadjuvante Behandlung ohne adjuvante Behandlung. In 218 Fällen (22,0%) wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie (neoadj. RCT) gegeben und in 68 Fällen (6,9%) eine neoadjuvante Radiotherapie (neoadj. RT).

163 Personen (16,4%) wurden nicht neoadjuvant vorbehandelt. 32 Personen (3,2%) dieser Gruppe erhielten eine adjuvante Chemotherapie (adj. CT), 122 Patienten (12,3%) bekamen eine adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT). In 9 Fällen (0,9%) wurde eine adjuvante Radiotherapie (adj. RT) als Therapieschema durchgeführt.

An dieser Stelle ist erneut anzumerken, dass es Ausnahmefälle gibt, in denen eine andere Behandlung, als die komplette perioperative Therapie indiziert sein kann. Laut Leitlinien kann bei cT1/2-Tumoren mit unklarem Lymphknotenstatus eine alleinige adjuvante Radiochemotherapie sinnvoll sein, falls sich postoperativ ein positiver Lymphknotenstatus ergibt. Dieser Untergruppe (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel und cT1- und cT2-Kategorie mit fraglichem/nicht vorhandenem klinischem Nodalstatus) sind 10 Patienten zuzuordnen (1,0% der Patienten mit UICC II und III, mittleres/unteres Drittel). Von dieser Untergruppe erhielten 7 Patienten (70,0%) eine adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT), eine Person (10,0%) bekam adjuvante Chemotherapie (adj. CT), ein Patient (10,0%) erhielt eine leitliniengerechte perioperative Therapie (neoadj. RCT+adj. CT) und bei einem Patient (10,0%) wurde nicht therapiert.

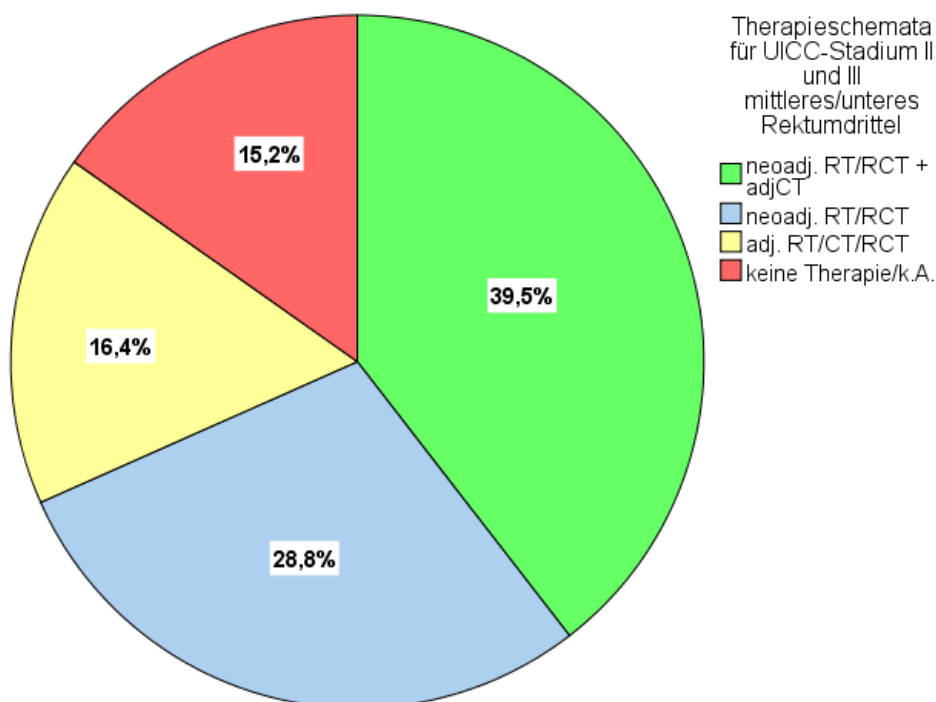
In manchen Zentren wird auch ein cT3-Tumor primär operiert, z.B. bei einer geringen mesorektalen Infiltration ( $\leq 5\text{mm}$ ), oder einem Abstand zur Resektionslinie von über 1mm, um die Nebenwirkungen der Radiochemotherapie zu umgehen. Im untersuchten Kollektiv befinden sich 648 Patienten mit einem cT3-Stadium (65,3% aller Patienten mit UICC-Stadium II und III, bei Tumorphöhe mittleres/unteres Drittel). Von diesen erhielten 347 Patienten (53,5%) eine komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT). 179 Patienten (27,6%) erhielten alleinige neoadjuvante Radiochemotherapie (neoadj. RCT) und 62 Patienten (9,6%) erhielten neoadjuvante Bestrahlung (neoadj. RT) ohne adjuvante Anschlusstherapie. 13 Personen (2,0%) bekamen adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT), 2 Patienten (0,3%) allei-

nige adjuvante Chemotherapie (adj. CT), sowie ein Patient (0,15%) adjuvante Bestrahlung (adj. RT). Die Verteilung der Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel, sind den Tabellen 19 und 20, sowie den Abbildungen 20 und 21 zu entnehmen.

**Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012**

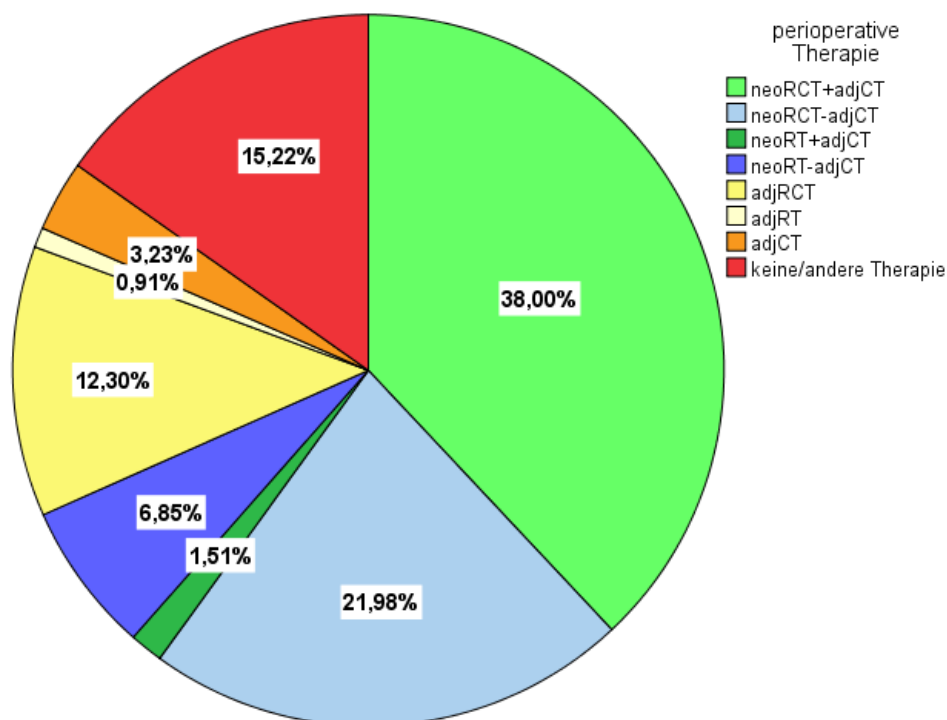
Therapieschema	Anzahl an Patienten	relative Häufigkeit (in %) in der Stadiengruppierung
neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	39,5
neoadj. RT/RCT	286	28,8
adj. RT/CT/RCT	163	16,4
keine Therapie/k.A.	151	15,2
<b>Gesamt</b>	<b>992</b>	<b>100,0</b>

**Verteilung der relativen Häufigkeiten (in %) der perioperativen Therapie bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**



**Abbildung 20: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

**Perioperative Therapie bei Patienten mit UICC-Stadium II und III  
im mittleren/unteren Rektumdrittel**



**Abbildung 21:** Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in acht Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)

**Tabelle 20:** Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie bei Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012

Therapieschema	Anzahl an Patienten	relative Häufigkeit (in %) in der Stadiengruppierung
neoadj. RCT + adj. CT	377	38,0
neoadj. RCT – adj. CT	218	22,0
neoadj. RT + adj. CT	15	1,5
neoadj. RT – adj. CT	68	6,9
adj. RCT	122	12,3
adj. RT	9	0,9
adj. CT	32	3,2
keine Therapie/k.A.	151	15,2
<b>Gesamt</b>	<b>992</b>	<b>100,0</b>

### 4.2.3 Zeitlicher Verlauf perioperativer Therapieschemata nach Leitlinien

Im Folgenden werden die verschiedenen Therapieschemata von Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf 2002-2012 betrachtet. Im Jahr 2002 erhielten 8 Patienten (16,7%) dieser Gruppe leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT), im Jahr 2012 bekamen 44 Patienten (43,1%) dieses Therapieschema. Bis 2008 lässt sich eine fast konstante Zunahme der Therapieanteile nach Leitlinienempfehlungen auf 50,0% (52 Patienten) erkennen. Von 2008-2010 bleibt der Anteil mit geringen Schwankungen, bei im Mittel 49,7% an Patienten mit leitlinienadhärenter Therapie, konstant. In den Jahren 2011 und 2012 sinkt der Anteil leitlinienadhärenter Therapien wieder leicht ab, auf 37,8% beziehungsweise 43,1% (s. Tab. 21 und Abb. 22).

Unterteilt man den untersuchten Zeitraum 2002-2012 in die beiden Zeiträume vor und nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren im Jahr 2007, so wurde im Zeitraum 2002-2006 bei 114 Patienten (31,1%) eine komplette perioperative Behandlung (neoadj. RT/RCT+ adj. CT) durchgeführt und im Zeitraum 2007-2012 bei 278 Personen (44,5%) (s. Tab. 22).

In Abbildung 23 sind die absoluten Fallzahlen der verschiedenen Therapieschemata von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, in deren zeitlicher Entwicklung dargestellt.

**Tabelle 21: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit einer leitlinienadhärenten perioperativen Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), aufgeteilt nach Diagnosejahr (2002-2012)**

Therapie nach Leitlinienempfehlungen von Patienten mit Rektumkarzinom in UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Diagnosejahr						
Diagnosejahr	Leitliniengerechte Therapie in UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel					
	ja (neoadj. RT/RCT + adj. CT)		nein		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
2002	8	16,7	40	83,3	48	100,0
2003	14	24,6	43	75,4	57	100,0
2004	20	27,0	54	73,0	74	100,0
2005	33	36,7	57	63,3	90	100,0
2006	39	39,8	59	60,2	98	100,0
2007	35	37,2	59	62,8	94	100,0
2008	52	50,0	52	50,0	104	100,0
2009	47	49,0	49	51,0	96	100,0
2010	55	50,0	55	50,0	110	100,0
2011	45	37,8	74	62,2	119	100,0
2012	44	43,1	58	56,9	102	100,0
Gesamt	402	40,5	590	59,5	992	100,0

### Therapieschemata für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitverlauf (2002-2012)

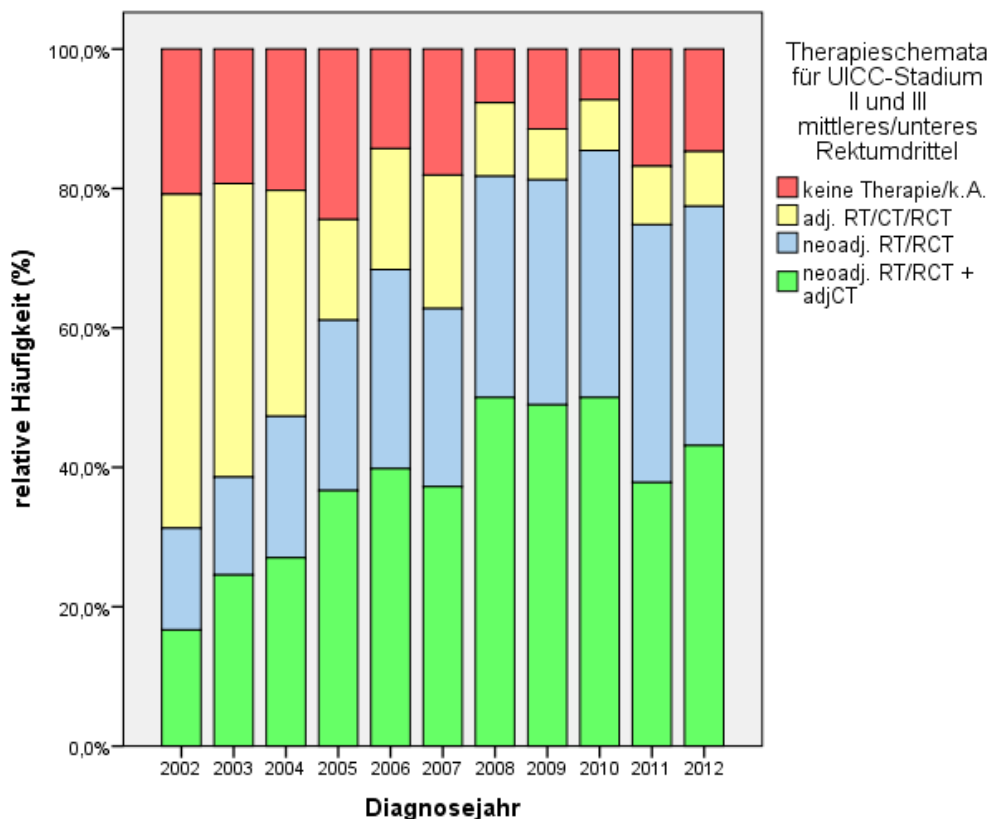


Abbildung 22: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)

Tabelle 22: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit einer leitlinienadhärenten Therapie (neoadj RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach Diagnosezeitraum vor/nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012)

Therapie nach Leitlinienempfehlungen von Patienten mit Rektumkarzinom in UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Diagnosezeitraum						
Diagnosejahrzeitraum	Leitliniengerechte Therapie in UICC-Stadium II/III im mittleren/unteren Drittel					
	ja (neoadj. RT/RCT + adj.CT)		nein		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
2002-2006	114	31,1	253	68,9	367	100,0
2007-2012	278	44,5	347	55,5	625	100,0
Gesamt	392	39,5	600	60,5	992	100,0

### Entwicklung der Fallverteilung an Patienten nach Therapieschemata im Zeitverlauf (2002-2012)

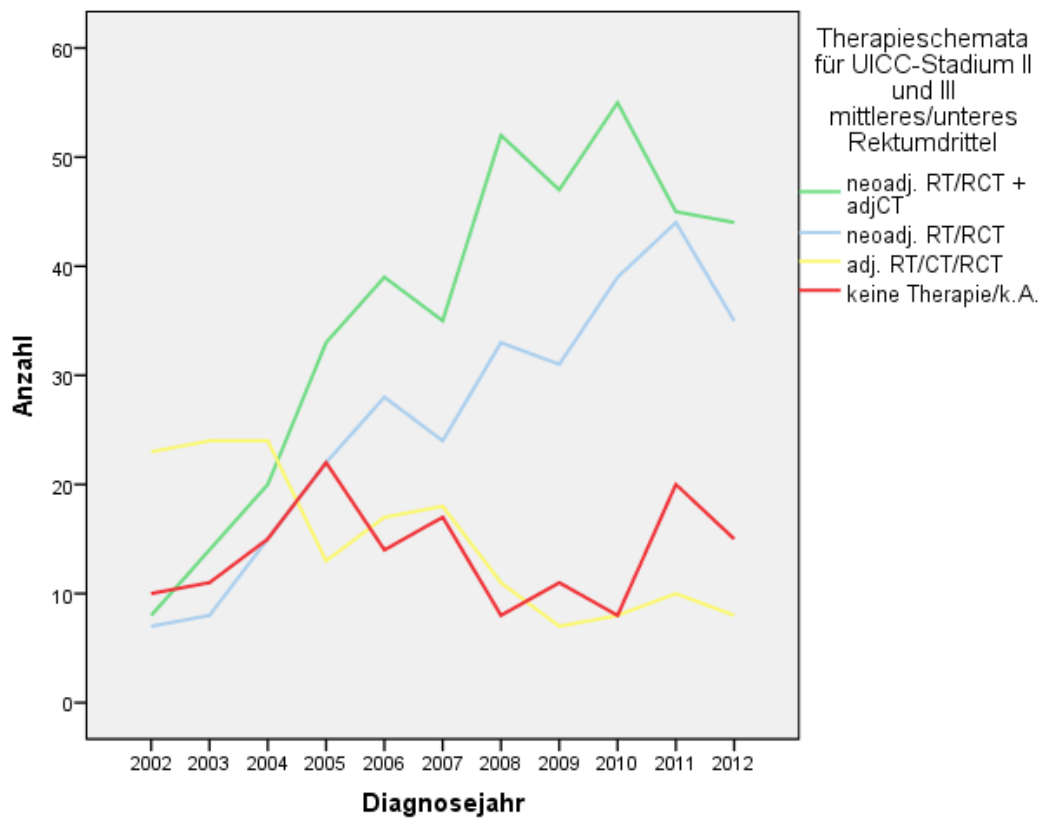
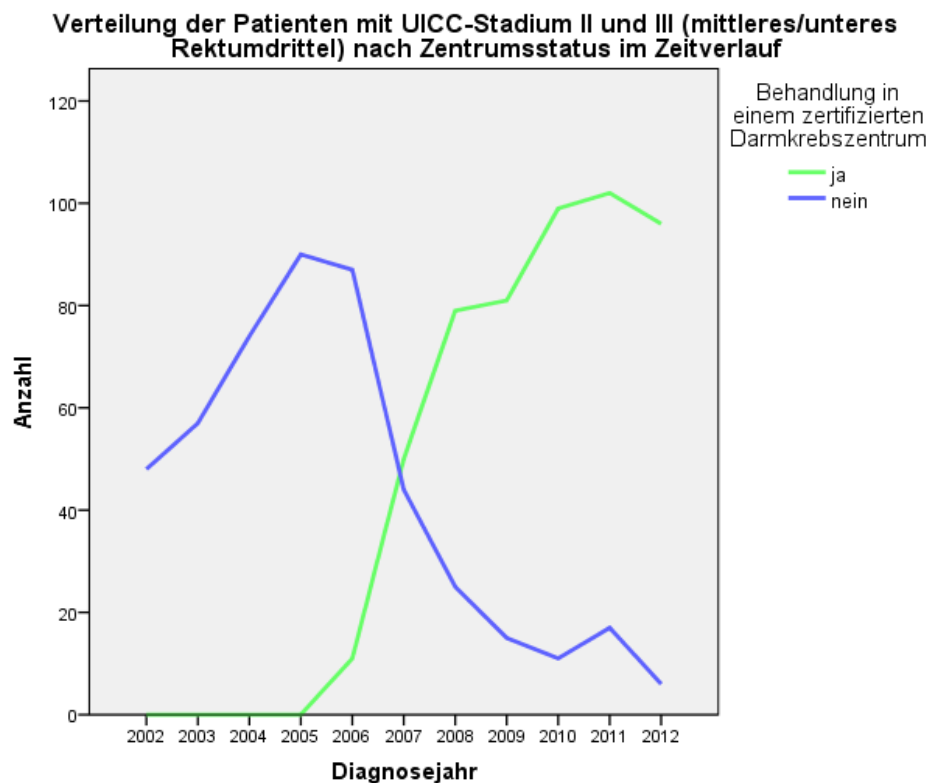


Abbildung 23: Entwicklung der absoluten Fallverteilung unterschiedlicher Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)

#### 4.2.4 Zeitliche Entwicklung der Zentrumsbehandlung und der leitlinien-gerechten Therapie nach Zentrumsstatus

Vor Betrachtung der unterschiedlichen Therapieschemata für die Tumorpatienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel, aufgegliedert je nach Behandlung in einem zertifizierten Darmkrebszentrum oder einem nichtzertifizierten Haus, muss erneut auf die unterschiedliche Anzahl an Patienten hingewiesen werden. Von den 992 Patienten dieser Untergruppe (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel) wurden 474 Personen in nicht, oder zum Diagnosezeitpunkt noch nicht, zertifizierten Häusern und 518 Personen in zertifizierten Darmkrebszentren behandelt. Besonders im Zeitverlauf betrachtet, ist die Zunahme der Zentrumsfälle bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Die Entwicklung der absoluten Häufigkeiten an Zentrumsbehandlung ist in Abbildung 24 dargestellt.

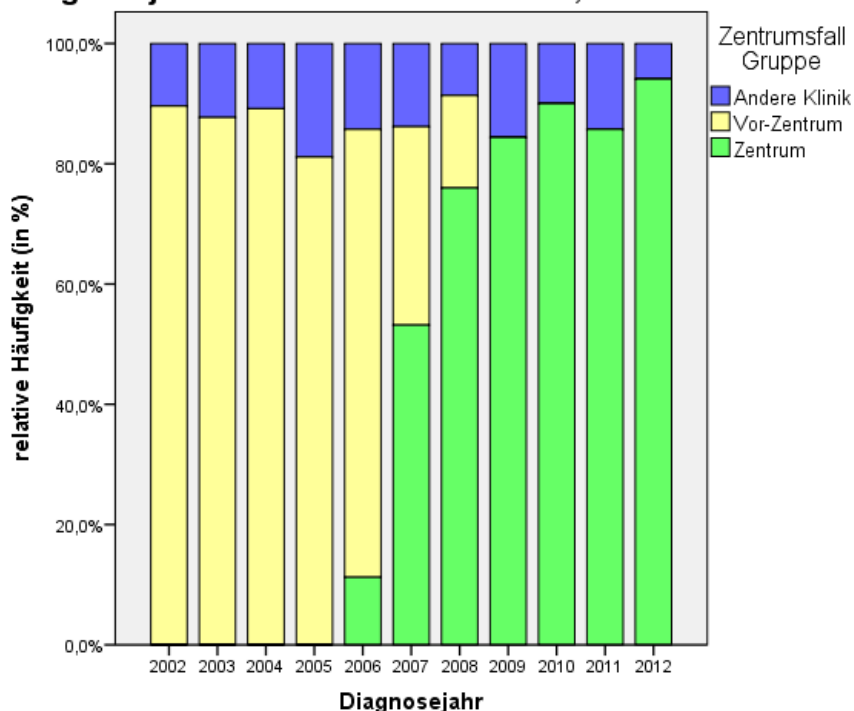


**Abbildung 24: Entwicklung der absoluten Häufigkeiten zentrumsbehandelter Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)**

An dieser Stelle soll erneut auf den zusammenfassenden Begriff der „Nicht-Zentrumspatienten“ (n=474) hingewiesen werden. In dieser Untergruppe von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, sind 352 „Vorzentrumspatienten“. Diese Patienten wurden in Häusern therapiert, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Zertifizierung erlangten, jedoch zum Diagnosezeitpunkt kein Zentrum waren. 122 Patienten in dieser

Gruppe der Nicht-Zentrumspatienten wurden in einer Klinik therapiert, die als „andere Klinik“ bezeichnet ist und kein Zentrum wurde. Diese 122 Patientenfälle verteilen sich im Diagnosezeitraum relativ gleichmäßig über die Jahre 2002-2012. Die relativen Häufigkeiten der Zentrumsbehandlung aufgegliedert in Zentrum, Vor-Zentrum und andere Kliniken sind in Abbildung 25 im Zeitverlauf dargestellt.

**Verteilung der Zentrums- und Vorzentrumsfälle nach Diagnosejahr für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel**



**Abbildung 25: Relative Häufigkeitsverteilung der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), aufgeteilt in die Gruppen Vorzentrum, Zentrum und andere Klinik im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)**

474 Nicht-Zentrumspatienten im Datensatz haben einen Tumor in Stadium UICC II und III, der zudem im mittleren/unteren Drittel lokalisiert ist. 135 Patienten (28,5% dieser Gruppe) erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie und eine adjuvante Chemotherapie (neoadj. RCT + adj. CT). Bei 6 Personen (1,3% dieser Gruppe) wurde eine neoadjuvante Bestrahlung und eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (neoadj. RT + adj. CT). Eine Therapie nach Leitlinienempfehlungen wurde in dieser Gruppe somit bei 141 Patienten (29,8%) durchgeführt. 117 Patienten (24,7% der Untergruppe) erhielten alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT), 119 Patienten (25,1 % der Untergruppe) bekamen ausschließlich adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) und 97 Personen erhielten keine Therapie oder es gibt keine Angabe (20,5% der Gruppe).

Von den 518 in Zentren behandelten Patienten, mit einem Tumor mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel, erhielten 242 Personen (46,7% der Gruppe) eine neoadjuvante

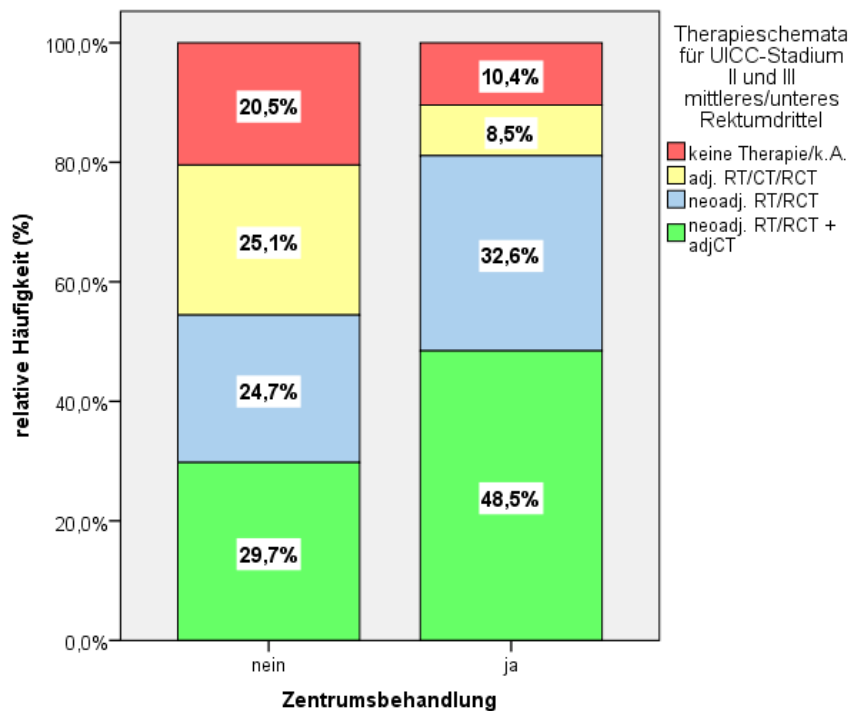


Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RCT + adj.CT) und die Zahl für neoadjuvante Bestrahlung mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RT + adj. CT) liegt bei 9 Patienten (1,7% der Gruppe). Somit erhielten 251 Patienten (48,4%) dieser Untergruppe eine Therapie nach Leitlinienempfehlungen. In 169 Fällen wurde eine alleinige neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT) durchgeführt (32,7% der Untergruppe), 44 Patienten (8,6% der Gruppe) erhielten alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) und in 54 Fällen (10,4% der Untergruppe) ist keine Therapie/keine Angabe angegeben (s. Tab. 23 und Abb. 26).

**Tabelle 23: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung perioperativer Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Zentrumsbehandlung (2002-2012)**

<b>Therapieschemata für UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel nach Zentrumsbehandlung (2002-2012)</b>						
Therapieschema	Zentrumsbehandlung					
	nein		ja		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
neoRCT+adjCT	135	28,5	242	46,7	377	38,0
neoRCT-adjCT	99	20,9	119	23,0	218	22,0
neoRT+adjCT	6	1,3	9	1,7	15	1,5
neoRT-adjCT	18	3,8	50	9,7	68	6,9
adjRCT	90	19,0	32	6,2	122	12,3
adjRT	4	0,8	5	1,0	9	0,9
adjCT	25	5,3	7	1,4	32	3,2
keine Therapie/k.A.	97	20,5	54	10,4	151	15,2
Gesamt	474	100,0	518	100,0	992	100,0

### Vergleich der Therapieschemata für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach Zentrumsbehandlung

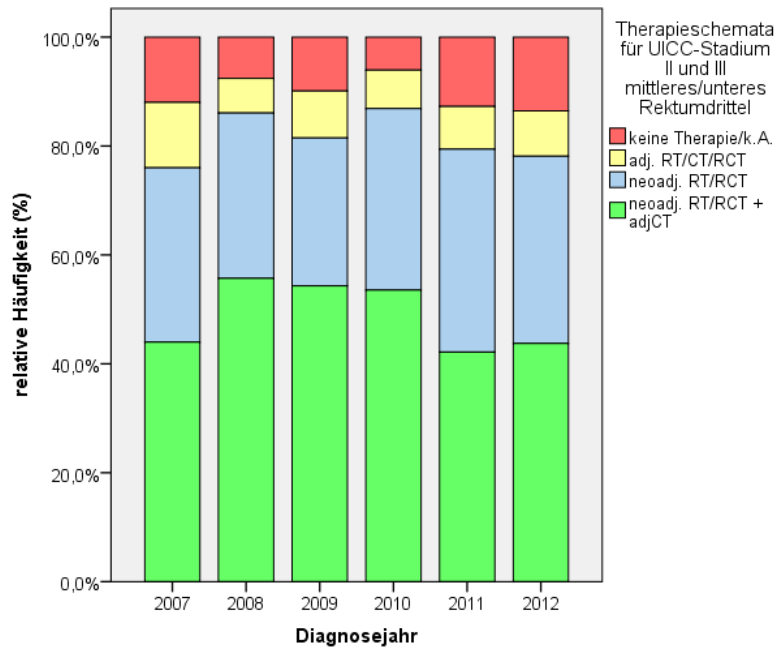


**Abbildung 26: Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilungen durchgeführter perioperativer Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Zentrumsbehandlung im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Auch die Betrachtung nur des Zeitraumes nach Einführung der Darmkrebszentren (2007-2012) lässt erkennen, dass diese Untergruppe (UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel) in Zentren häufiger mit einer perioperativen Therapie behandelt wurde, als bei Nicht-Zentrumspatienten.

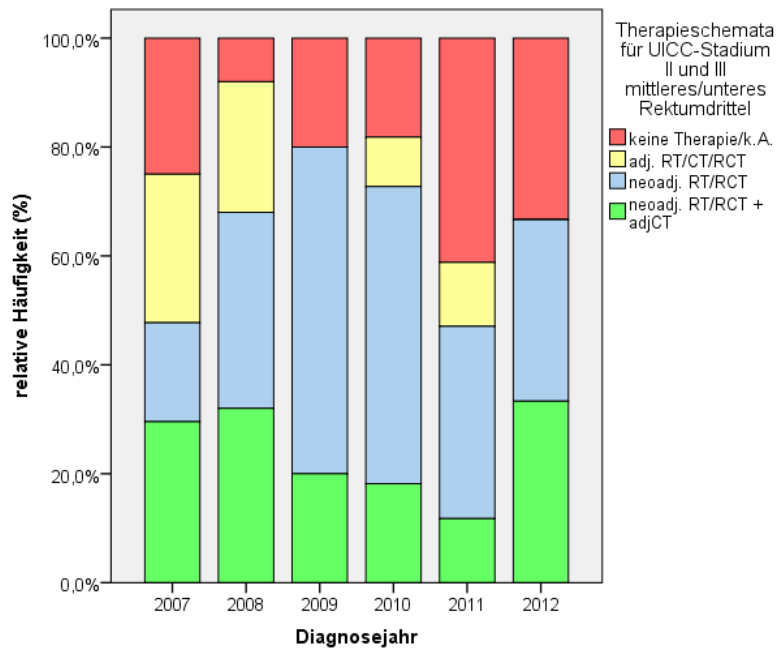
Unter den in zertifizierten Darmkrebszentren behandelten Patienten, ist der Anteil an Fällen mit kompletter leitlinienadhärenter perioperativer Radiochemotherapie nahezu konstant geblieben. Bei den Nicht-Zentrumspatienten hingegen, erkennt man bei der Untergruppe UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, im Zeitverlauf keine Zunahme der leitlinienadhärenten perioperativen Therapie, sondern vielmehr eine Abnahme von 2008 bis zum Jahr 2011 (s. Abb. 27 und 28).

**Therapieschemata für Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitraum 2007-2012**



**Abbildung 27: Relative Häufigkeitsverteilung der perioperativen Therapieschemata für Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=518) im Zeitverlauf (2007-2012)**

**Therapieschemata für Nicht-Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitraum 2007-2012**



**Abbildung 28: Relative Häufigkeitsverteilung der perioperativen Therapieschemata für Nicht-Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=474) im Zeitverlauf (2007-2012)**

### ***4.3 Klinische und pathologische Einflussfaktoren auf die Therapie bei UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel***

Verschiedene Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel weisen, je nach klinischen und pathologischen Befunden, Unterschiede in ihrer Durchführungshäufigkeit auf.

Hierbei sind einerseits verschiedene prätherapeutische Ausgangsbefunde relevant (Geschlecht, Diagnosealter und Tumorlokalisation werden im Folgenden als Einflussfaktoren analysiert), sowie zudem verschiedene postoperative histologische oder klinische Nachbefunde (Anzahl untersuchter Lymphknoten, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, sowie die Residualklassifikation werden auf ihren Einfluss hin geprüft). Weitere wichtige Einflussfaktoren für die Therapieentscheidung bilden das Grading und das UICC-Stadium II oder III.

Die prätherapeutischen Vorbefunde können die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Behandlung maßgeblich beeinflussen. Alle im Folgenden analysierten Befunde können entscheidende Einflussfaktoren für eine postoperative adjuvante Chemotherapie bilden, insbesondere die postoperativ erhobenen histopathologischen Befunde. Da auch die Ergebnisqualität der Patienten dadurch beeinflusst sein kann, werden diese Einflüsse vor Auswertung der Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeit auf ihre Relevanz hin untersucht.

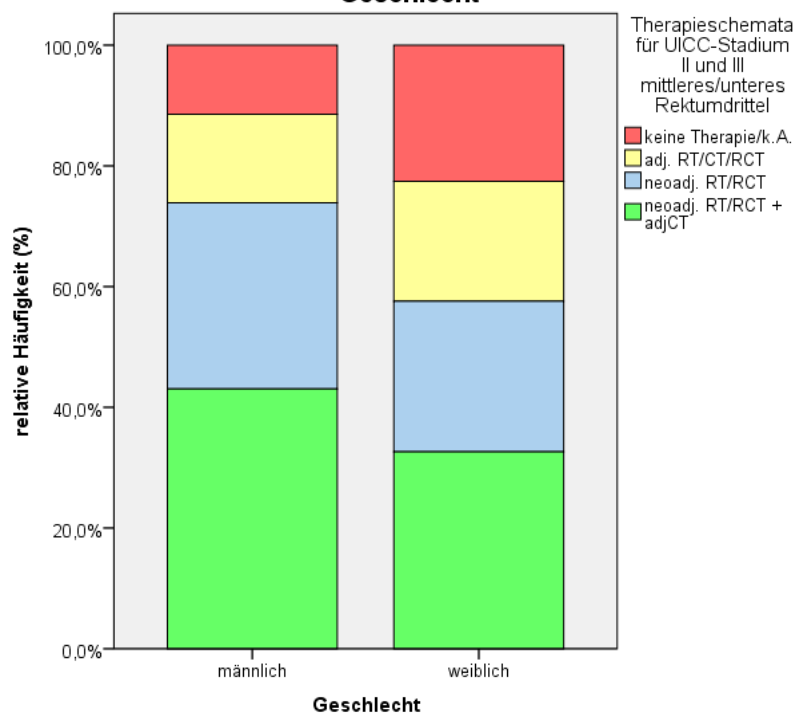
#### **4.3.1 Prätherapeutische Einflussfaktoren auf die Therapie**

Die 992 Patienten der Untergruppe UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel, werden zunächst hinsichtlich der, bereits in vorherigen Auswertungen verwendeten, vier Therapiegruppen aufgegliedert betrachtet (neoadj. RT/RCT + adj. CT, neoadj. RT/RCT, adj. RT/CT/RCT, keine Therapie/k.A.) und die Abhängigkeit der oben aufgeführten Einflussfaktoren analysiert.

Männliche Patienten (n=665) erhielten in 43,1% der Fälle eine komplette perioperative Therapie nach Leitlinienempfehlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT), bei den weiblichen Patienten dieser Gruppe (n=337) entspricht der Anteil 32,6%. Auch die alleinige neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie wurde unter den männlichen Patienten häufiger durchgeführt, als unter den weiblichen Patienten (30,8% vs. 24,9%). Männliche Patienten wurden öfter neoadjuvant behandelt ( $p < 0,001$ ), als weibliche Patienten (73,9% vs. 57,9% der Untergruppe).

Bei der Therapiegruppe der alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) erkennt man ein inverses Bild. Adjuvante Therapie wurde unter den weiblichen Patienten in 19,9% der Fälle gegeben, unter den männlichen Patienten in 14,7% der Fälle. Keine Therapie, oder aber keine Angabe hierzu, ist unter den weiblichen Patienten fast doppelt so häufig wie unter den männlichen Patienten (22,6% vs. 11,5%). Der Unterschied der Durchführung verschiedener Therapieschemata ist im Chi-Quadrat-Test geschlechtsabhängig hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Die relative Häufigkeitsverteilung der Therapieschemata nach Geschlecht ist in Abbildung 29 grafisch dargestellt.

**Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritle nach Geschlecht**



**Abbildung 29: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritle (n=992) nach Geschlecht**

Der Einflussfaktor Diagnosealter ergibt ebenfalls Unterschiede in der Durchführungshäufigkeit der unterschiedlichen Therapieschemata ( $p < 0,001$ ). Weiterhin fällt die relative Häufigkeit einer neoadjuvanten Therapie mit zunehmendem Alter ab und es besteht auch diesbezüglich ein Unterschied im Chi-Quadrat-Test innerhalb der Altersgruppen ( $p < 0,001$ ). Es ergibt sich für das Diagnosealter ein Mittelwert von 64,6 Jahren und ein Median von 65,5 Jahren bei Patienten mit neoadjuvanter Behandlung. Auch der t-Test, zum Vergleich der Mittelwerte des Diagnosealters, ergibt hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlungen einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

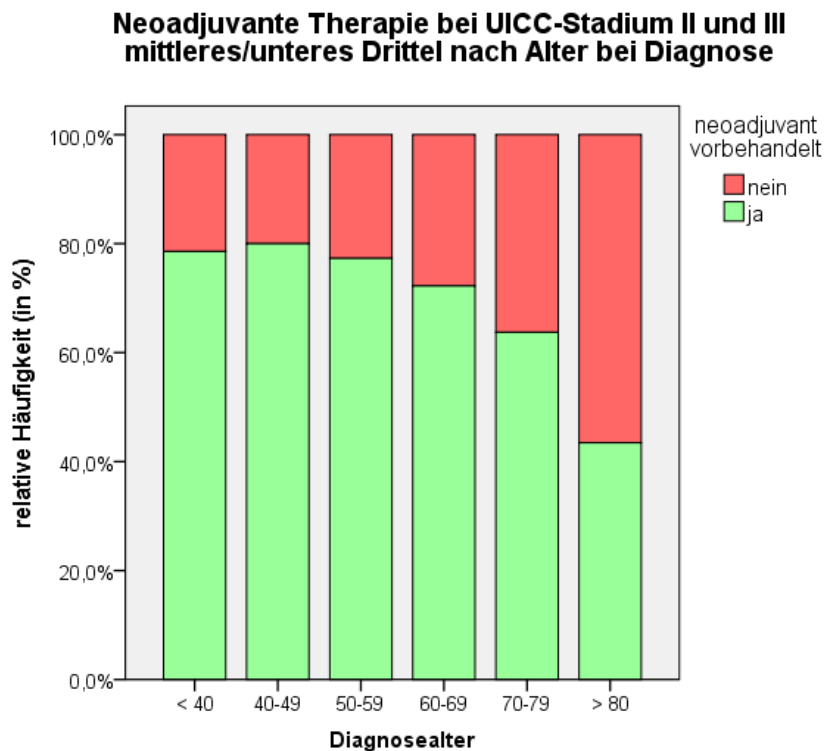
Patienten <60 Jahre bei Diagnose (n=303) wurden in 77,9% der Fälle neoadjuvant behandelt, bei Patienten  $\geq$ 60 Jahre (n=689) liegt der Anteil neoadjuvant behandelter Patienten bei 64,3%. Patienten >80 Jahre bei Diagnose (n=99) erhielten zu 43,4% eine neoadjuvante Behandlung (s. Abb.30 und Tab. 24).

Eine leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) wurde vor allem bei jüngeren Patienten gegeben (Mittelwert: 61,4 Jahre, Median: 61,3 Jahre). Bei den Patienten, die bei Diagnose jünger als 60 Jahre waren, bekamen 60,4% eine komplette leitlinienadhärente Therapie, bei Patienten mit einem Diagnosealter  $\geq$  60 Jahre, hingegen 30,3%. Bei Patienten mit Diagnosealter 70-79 Jahre (n=309) liegt der Anteil bei 27,5% und bei Patienten >80 Jahre bei Diagnose (n=99) bei 8,1%.

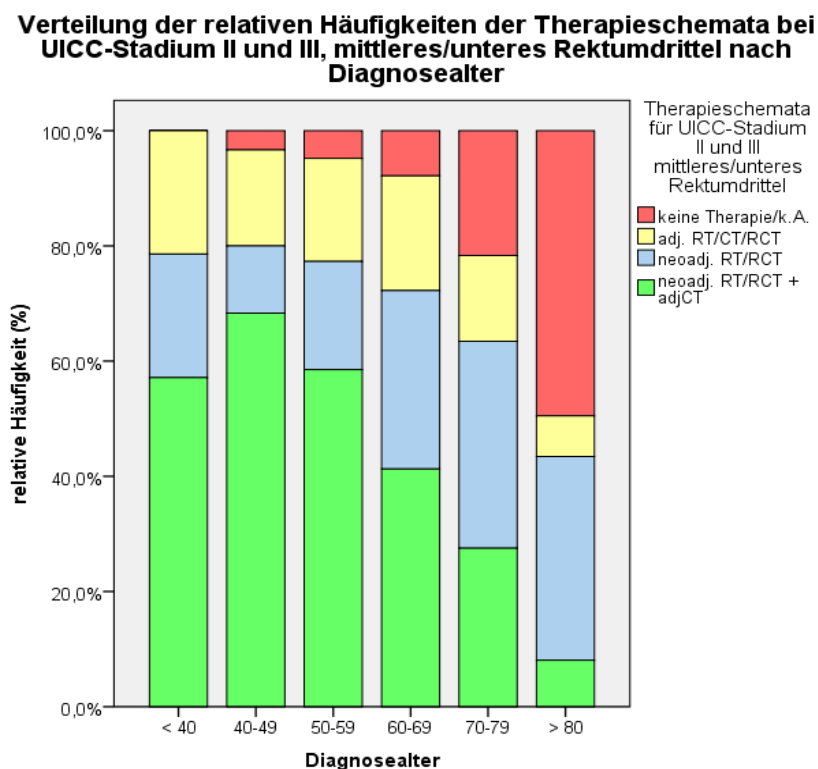
Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie ohne postoperative adjuvante Chemotherapie wurde vermehrt bei älteren Patienten gegeben (Mittelwert: 68,9 Jahre, Median: 70,4 Jahre). Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie bekamen bei den unter 60-Jährigen 53 Patienten (entspricht 17,5% der Untergruppe), bei den  $\geq$ 60-jährigen Patienten hingegen 233 Personen (33,8% der Untergruppe).

Die Häufigkeit einer adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) weist, betrachtet nach Diagnosealter, keine auffälligen Unterschiede auf (Mittelwert: 64,3 Jahre, Median: 65,7 Jahre). Bei unter 60-Jährigen wurde dieses Schema bei 17,8% der Fälle durchgeführt, bei älteren Patienten ( $\geq$  60 Jahre) in 15,8% der Fälle.

Einen auffälligen Unterschied des Diagnosealters erkennt man bei Betrachtung des Anteils an Patienten ohne perioperative Therapie, oder ohne Angabe hierzu (Mittelwert: 75,6 Jahre, Median: 77,0 Jahre). Bei Patienten unter 60 Jahre bei Diagnose, wurde in 13 Fällen (4,3% der Untergruppe) keine Therapie/k.A. dokumentiert, bei Patienten mit Diagnosealter  $\geq$  60 Jahre hingegen in 138 Fällen (20,0% der Untergruppe). Betrachtet man nur die Patienten mit Diagnosealter >80 Jahre, so wurde in 49 von 99 Fällen (49,5%) keine Therapie gegeben, oder es ist keine Angabe hierzu vermerkt. In den insgesamt 14 Fällen junger Patienten mit Diagnosealter <40 Jahre bekamen hingegen alle eine perioperative Therapie (s. Tab. 25 und 26, sowie Abb. 31).



**Abbildung 30: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung nach Diagnosealter für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**



**Abbildung 31: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata nach Diagnosealter für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

**Tabelle 24: Diagnosealter aufgegliedert nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung (Mittelwert, Median, Standardabweichung) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

	Diagnosealter					
		Anzahl	Spalten%	Mittelwert	Median	Standardabweichung
neoadjuvante Therapie	ja	679	68,4%	64,6	65,5	10,7
	nein	313	31,6%	69,7	71,6	11,7
	Gesamt	992	100,0%	66,2	67,4	11,3

**Tabelle 25: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) in Abhängigkeit des Diagnosealters  $\leq 60$  Jahre bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Therapieschemata für UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel						
nach Diagnosealter $\leq 60$ Jahre						
Therapieschema	Diagnosealter					
	$< 60$ Jahre		$\geq 60$ Jahre		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	183	60,4	209	30,3	392	39,5
neoadj. RT/RCT	53	17,5	233	33,8	286	28,8
adj. RT/CT/RCT	54	17,8	109	15,8	163	16,4
keine Therapie/k.A.	13	4,3	138	20,0	151	15,2
Gesamt	303	100,0	689	100,0	992	100,0

**Tabelle 26: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) in Abhängigkeit vom Diagnosealter bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Therapieschema	Diagnosealter											
	$< 40$		40-49		50-59		60-69		70-79		$> 80$	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
neoadj. RT/RCT + adjCT	8	57,1	41	68,3	134	58,5	116	41,3	85	27,5	8	8,1
neoadj. RT/RCT	3	21,4	7	11,7	43	18,8	87	31,0	111	35,9	35	35,4
adj. RT/CT/RCT	3	21,4	10	16,7	41	17,9	56	19,9	46	14,9	7	7,1
keine Therapie/k.A.			2	3,3	11	4,8	22	7,8	67	21,7	49	49,5
Gesamt	14	100,0	60	100,0	229	100,0	281	100,0	309	100,0	99	100,0



Als weiterer für die Therapie relevanter Befund, soll im Folgenden auf die Höhenlokalisation des Tumors (unteres Rektumdrittel, mittleres Rektumdrittel oder bereichsübergreifende Tumore) eingegangen werden. In der untersuchten Patientengruppe (UICC-Stadium II und III) wurde bei 467 Patienten (47,1%) ein Tumor im mittleren Rektumdrittel, bei 464 Patienten (46,8%) ein Tumor im unteren Rektumdrittel und bei 61 Patienten (6,1%) ein bereichsübergreifender Tumor diagnostiziert.

Die neoadjuvante Therapie, unabhängig von der Durchführung einer adjuvanten Therapie, ergibt bei Betrachtung unterschiedlicher Höhenlokalisationen des Tumors differente Ergebnisse. Anteilsmäßig am Häufigsten wurden bereichsübergreifende Tumore neoadjuvant behandelt (85,2% der Untergruppe), gefolgt von Tumoren im unteren Rektumdrittel (70,9% der Untergruppe) und im mittleren Drittel lokalisierten Karzinomen (63,8% der Untergruppe) (s. Abb. 32).

Auch hinsichtlich der vier durchgeführten Therapiegruppen bestehen Unterschiede bei Befall verschiedener Rektumabschnitte ( $p=0,002$ ). Eine leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) wurde anteilmäßig am Häufigsten bei Patienten mit bereichsübergreifenden Tumoren gegeben ( $n=34$ , 55,7% der Untergruppe), gefolgt von Patienten mit einem Karzinom im unteren Drittel ( $n=180$ , 38,8% der Untergruppe) und Patienten mit einem Karzinom im mittleren Drittel ( $n=178$ , 38,1% der Untergruppe).

Auch die neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie ohne adjuvante Chemotherapie (neoadj. RT/RCT) wurde häufiger bei Patienten mit tiefliegenden Tumoren ( $n=149$ , 32,1% der Untergruppe), oder bereichsübergreifenden Karzinomen ( $n=18$ , 29,5% der Untergruppe) durchgeführt, gegenüber Patienten mit einem Tumor im mittleren Rektumdrittel ( $n=119$ , 25,5% der Untergruppe).

Ein anderes Bild ergibt sich bei Betrachtung der alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT). Hier lässt die Häufigkeitsverteilung erkennen, dass dieses Schema vor allem bei Patienten mit Rektumkarzinomen im mittleren Drittel durchgeführt wurde ( $n=92$ , 19,7% der Untergruppe), im unteren Rektumdrittel bei 70 Patienten (15,1% der Untergruppe) und bei bereichsüberlappenden Fällen hingegen nur bei einem Patienten (1,6% der Untergruppe).

Der Anteil an Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu, verteilt sich innerhalb der Gruppen unterschiedlicher Höhenlokalisation nicht auffällig unterschiedlich, im mittleren Rektumdrittel liegt die relative Häufigkeit bei 16,7%, im unteren Drittel bei 14,0%, sowie bei bereichsübergreifenden Tumoren bei 13,1% (s. Abb. 33).

Bereichsübergreifende Tumoren wurden somit insgesamt zu einem Großteil neoadjuvant therapiert, meistens perioperativ leitlinienadhärent (neoadj. RT/RCT + adj. CT), oder mit alleiniger neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie. Eine alleinige adjuvante Therapie ist bei dieser Gruppe hingegen selten und wurde nicht neoadjuvant therapiert, so bekamen die Patienten meistens keine Therapie, oder es gibt keine Angabe hierzu.

### Neoadjuvante Therapie bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach Tumorhöhenlokalisierung

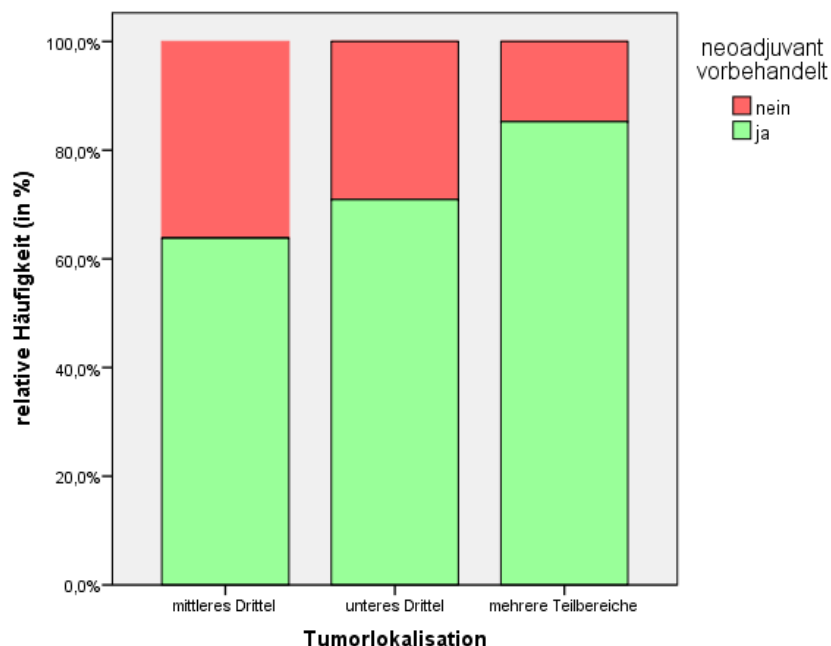


Abbildung 32: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Höhenlokalisierung des Tumors

### Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach Tumorhöhenlokalisierung

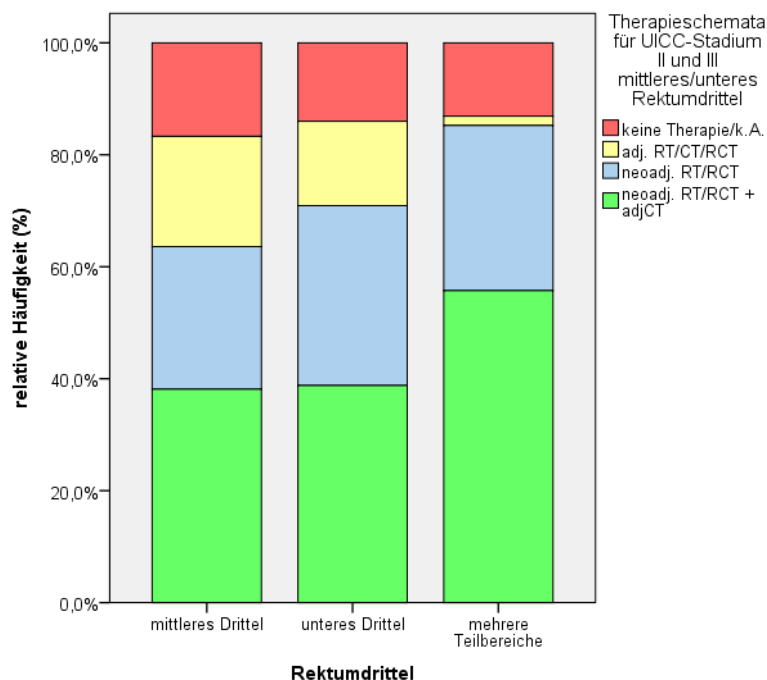


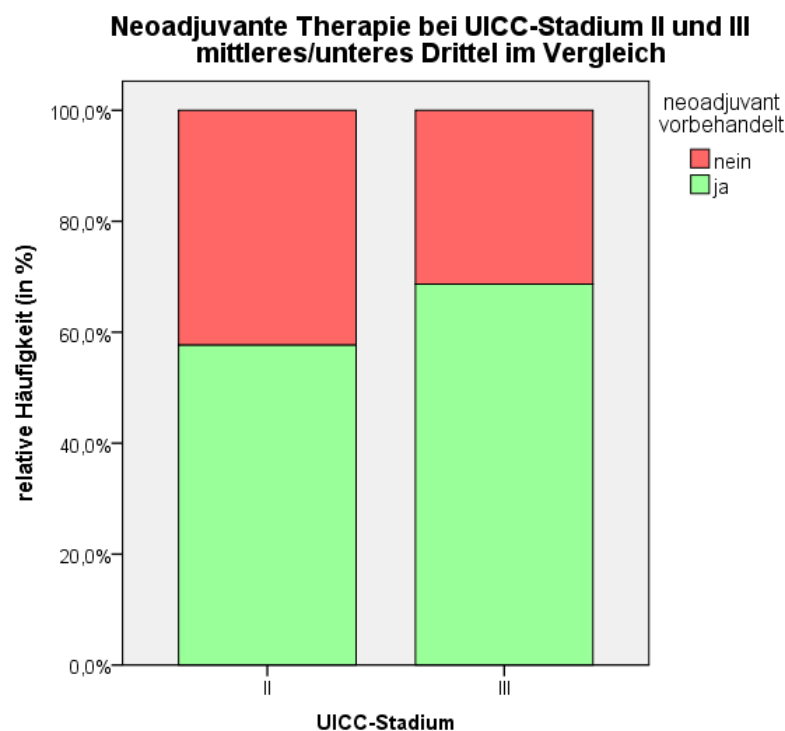
Abbildung 33: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Höhenlokalisierung

### 4.3.2 UICC-Stadium und Grading als Einflussfaktoren auf die Therapie

Weitere wichtige Befunde, die in Zusammenhang mit der Therapieentscheidung stehen, bilden das UICC-Stadium und das Grading. Vor allem auf das UICC-Stadium als Einflussfaktor soll in den anschließenden Auswertungen genauer eingegangen werden und hierbei auch die Entwicklung der Behandlung im Zeitverlauf betrachtet werden.

In der untersuchten Untergruppe (mittleres/unteres Rektumdr Drittel) befinden sich 362 Patienten mit UICC-Stadium II (36,5%) und 630 Patienten mit UICC-Stadium III (63,5%).

Bei vergleichender Analyse von UICC-Stadium II und UICC-Stadium III hinsichtlich des Qualitätsindikators 7 (neoadjuvante Behandlung durchgeführt, unabhängig von einer adjuvanten Therapie), erkennt man, dass bei 219 Patienten in UICC-Stadium II (60,5% der Untergruppe) eine neoadjuvante Therapie erfolgte, beziehungsweise bei 460 Patienten mit UICC-Stadium III (73,0% dieser Untergruppe) ( $p < 0,001$ ) (s. Abb. 34 und Tab. 27). Bei beiden UICC-Stadien ist im Zeitverlauf eine Zunahme des Anteils an neoadjuvant behandelten Patienten zu erkennen (s. Abb. 35 und 36).

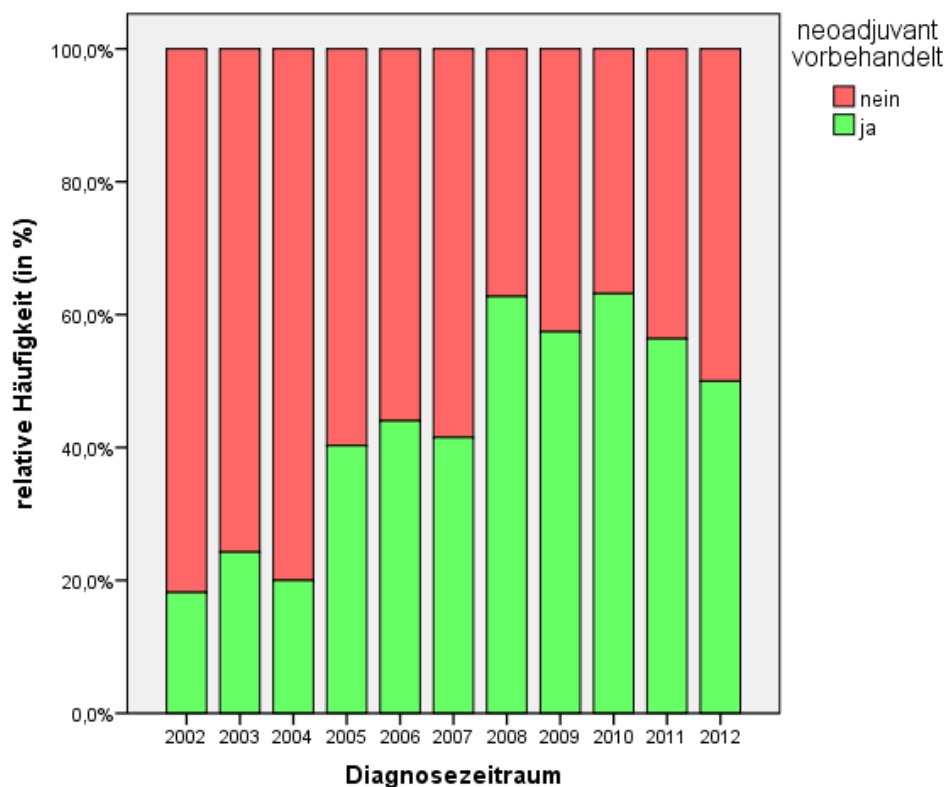


**Abbildung 34: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdr Drittel (n=992) aufgegliedert nach UICC-Stadium im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

**Tabelle 27: Absolute und relative Häufigkeiten neoadjuvanter Behandlung aufgeteilt nach UICC-Stadium II (n=362) und III (n=630) im mittleren/unteren Rektumdrittel über den untersuchten Zeitraum 2002-2012**

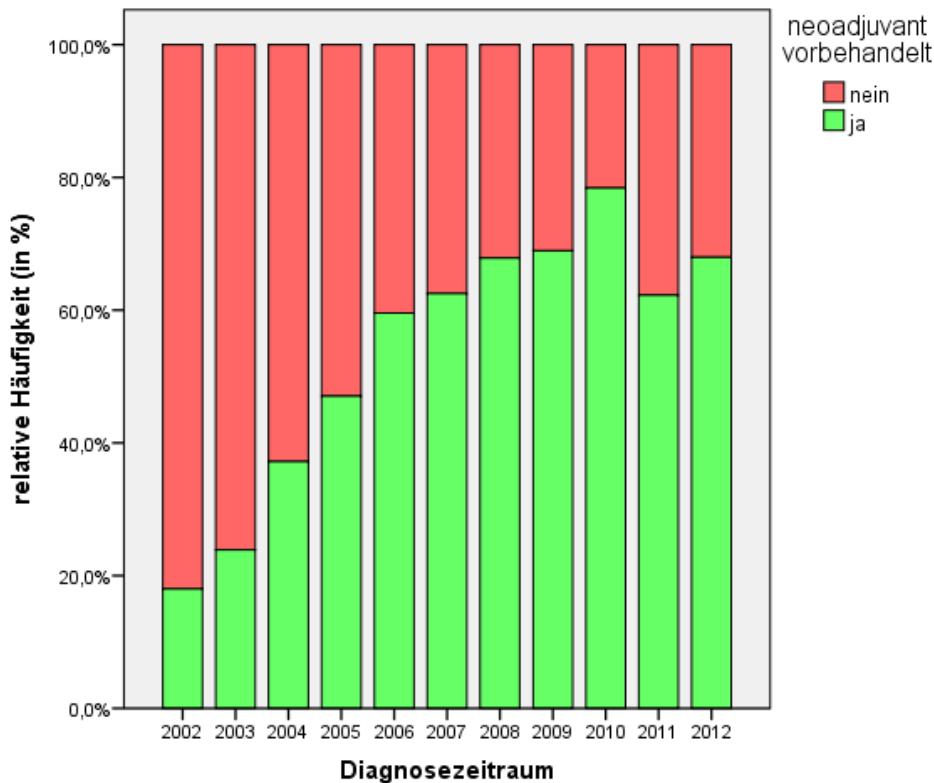
neoadjuvante Therapie	UICC-Stadium II		UICC-Stadium III	
<b>ja</b>	219	60,5%	460	73,0%
<b>nein</b>	143	39,5%	170	27,0%
<b>Gesamt</b>	362	100,0%	630	100,0%

**Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten mit UICC-Stadium II im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Diagnosezeitraum**



**Abbildung 35: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung einer durchgeführten neoadjuvanten Behandlung für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=362) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)**

### Anteil neoadjuvant vorbehandelter Patienten mit UICC-Stadium III im mittleren/unteren Rektumdrittel nach Diagnosezeitraum



**Abbildung 36: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung einer durchgeführten neoadjuvanten Behandlung für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=630) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)**

Auch bei Analyse der verschiedenen Therapieschemata erkennt man Unterschiede in der Behandlung von UICC-Stadium II beziehungsweise UICC-Stadium III ( $p < 0,001$ ).

Im UICC-Stadium II wurde in 121 Patientenfällen (33,4%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RCT + adj. CT) durchgeführt, bei 5 Patienten (1,4%) eine neoadjuvante Bestrahlung mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RT + adj. CT). Eine komplette perioperative Radiochemotherapie nach Leitlinienempfehlungen wurde somit bei dieser Gruppe, über den gesamten Untersuchungszeitraum 2002-2012, bei 126 Patienten (34,8%) gegeben. Im UICC-Stadium III bekamen 256 Patienten (40,6%) neoadjuvante Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RCT + adj. CT), sowie 10 Patienten (1,6%) erhielten neoadjuvante Bestrahlung mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RT + adj. CT). Mit Durchführung einer kompletten perioperativen Radiochemotherapie bei 266 Patienten (42,2%), wurde im UICC-Stadium III im mittleren/unteren Drittel öfter nach Leitlinienempfehlungen therapiert, als in UICC-Stadium II.

Neoadjuvante Radiochemotherapie (neoadj. RCT) ohne postoperative Therapie erhielten in UICC-Stadium II 68 Patienten (18,8%) und alleinige neoadjuvante Bestrahlung (neoadj. RT)

24 Personen (6,6%). In UICC-Stadium III wurde bei 150 Personen (23,8%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie (neoadj. RCT) und bei 44 Personen (7,0%) eine neoadjuvante Bestrahlung (neoadj. RT) gegeben, jeweils ohne adjuvante Anschlusstherapie. Man erkennt somit, dass bei Tumoren die im prätherapeutischen Staging als UICC-Stadium III diagnostiziert wurden, öfter ausschließlich neoadjuvant therapiert wurde, als bei klinisch als UICC-Stadium II eingestuftten Fällen (30,8% vs. 25,4%). An dieser Stelle soll erneut darauf hingewiesen werden, dass das UICC-Stadium bei neoadjuvanter Therapie im Kollektiv dem klinischen UICC-Stadium entspricht.

Bei Betrachtung der alleinigen adjuvanten Therapie ändert sich das Bild, denn diese wurde anteilmäßig in beiden UICC-Stadien etwa gleich häufig durchgeführt (UICC-Stadium II: 16,6% und UICC-Stadium III: 16,3%). In UICC-Stadium II erhielten 46 Personen (12,7%) alleinige adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT), beziehungsweise 11 Personen (3,0%) alleinige adjuvante Chemotherapie (adj. CT). Bei 3 Patienten (0,8%) wurde adjuvant bestrahlt (adj. RT) ohne begleitende Chemotherapie. In UICC-Stadium III bekamen 76 Patienten (12,1%) alleinige adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT), beziehungsweise 21 Patienten (3,3%) alleinige adjuvante Chemotherapie (adj. CT) und in 6 Fällen (1,0%) wurde adjuvant bestrahlt (adj. RT).

Insgesamt wurde somit in UICC-Stadium III bei etwa doppelt so vielen Patienten eine perioperative Therapie durchgeführt, als bei Patienten mit UICC-Stadium II.

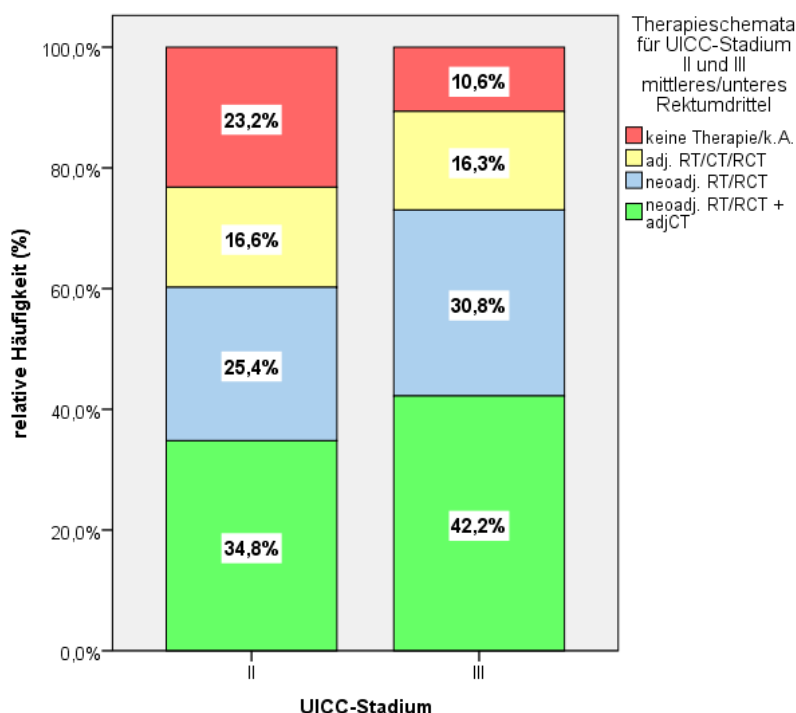
In 84 Fällen (23,2%) mit UICC-Stadium II wurde keine Therapie durchgeführt, oder aber keine Angabe gemacht. Diese Gruppe bilden in UICC-Stadium III 67 Fälle (10,6%). Die absoluten und relativen Durchführungshäufigkeiten der verschiedenen perioperativen Therapien nach UICC-Stadium getrennt sind Tabelle 28 und 29, sowie Abbildung 37 zu entnehmen.

**Tabelle 28: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit der perioperativen Therapie (aufgeteilt in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektum-drittel (n=992), aufgegliedert nach UICC-Stadium (im untersuchten Zeitraum 2002-2012)**

Therapieschemata für UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel nach UICC-Stadium (2002-2012)						
Therapieschema	UICC-Stadium					
	II		III		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
neoRCT+adjCT	121	33,4	256	40,6	377	38,0
neoRCT-adjCT	68	18,8	150	23,8	218	22,0
neoRT+adjCT	5	1,4	10	1,6	15	1,5
neoRT-adjCT	24	6,6	44	7,0	68	6,9
adjRCT	46	12,7	76	12,1	122	12,3

adjRT	3	0,8	6	1,0	9	0,9
adjCT	11	3,0	21	3,3	32	3,2
keine Therapie/k.A.	84	23,2	67	10,6	151	15,2
Gesamt	362	100,0	630	100,0	992	100,0

**Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitraum 2002-2012**



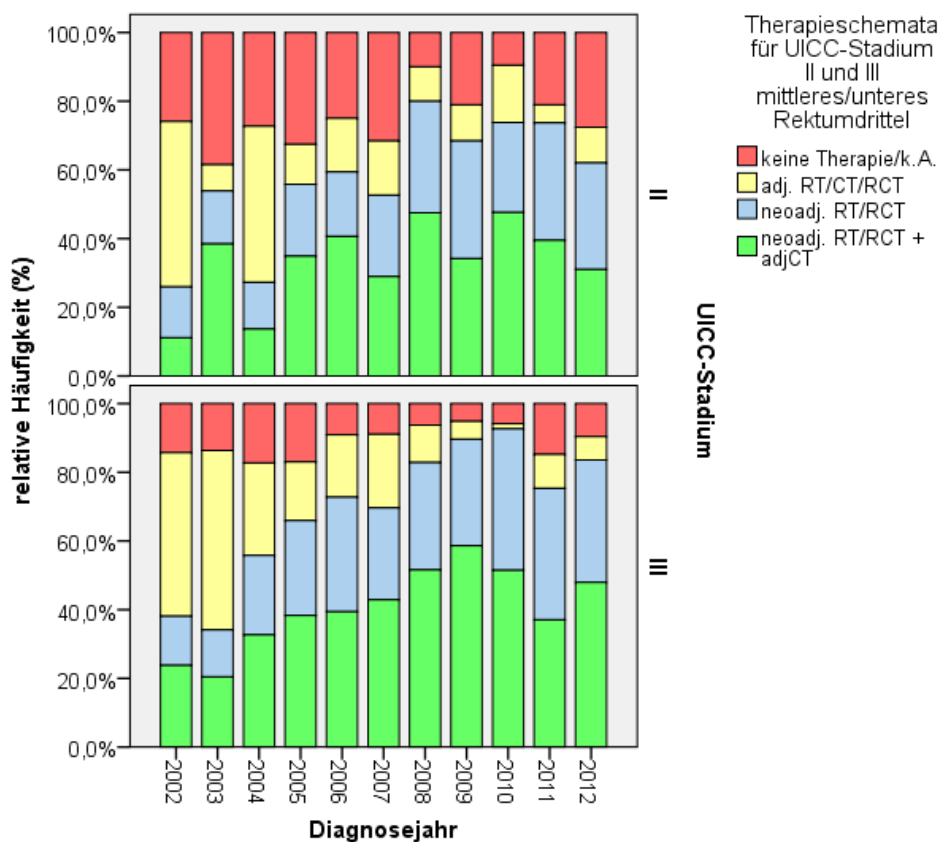
**Abbildung 37: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgeteilt in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II (n=362) im Vergleich zu UICC-Stadium III (n=630), mittleres/unteres Rektumdrittel (Zeitraum 2002-2012)**

**Tabelle 29: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit leitlinienadhärenter perioperativer Radiochemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) (Zeitraum 2002-2012)**

Leitliniengerechte Therapie in UICC-Stadium II/III im mittleren/unteren Drittel	UICC-Stadium					
	II		III		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
ja (neoadj. RT/RCT + adj. CT)	126	34,8	266	42,2	392	39,5
nein	236	65,2	364	57,8	600	60,5
Gesamt	362	100,0	630	100,0	992	100,0

Unterscheidet man UICC-Stadium II und UICC-Stadium III (mittleres/unteres Drittel) hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschemata im Zeitverlauf, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie zusammengefasst über den gesamten Untersuchungszeitraum, wobei bei UICC-Stadium III der Anteil nicht therapierter Patienten in allen Jahren niedriger ist und der Anteil an Therapien nach Leitlinienempfehlung kontinuierlicher ansteigt und zudem höher liegt, als in UICC-Stadium II (s. Abb. 38).

**Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach Diagnosejahr (2002-2012)**



**Abbildung 38: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II (n=362) im Vergleich zu UICC-Stadium III (n=630), mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)**

Das Grading des Tumors ist ein weiterer Befund, der als Einflussfaktor auf die Therapie betrachtet werden muss. Zu beachten ist hierbei die unterschiedliche Verteilung der Gradingangaben G1-G4 im Patientenkollektiv. Am weitest häufigsten ist die Kategorie G2 angegeben (n=769, 77,5%), gefolgt von G3/4 (n=148, 14,9% wobei nur zwei Fälle G4 aufweisen), GX (n=62, 6,3%) und G1 (n=13, 1,3%).

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie ergibt innerhalb der Gradingangaben im bearbeitenden Kollektiv Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit der Kategorie G1 wurde



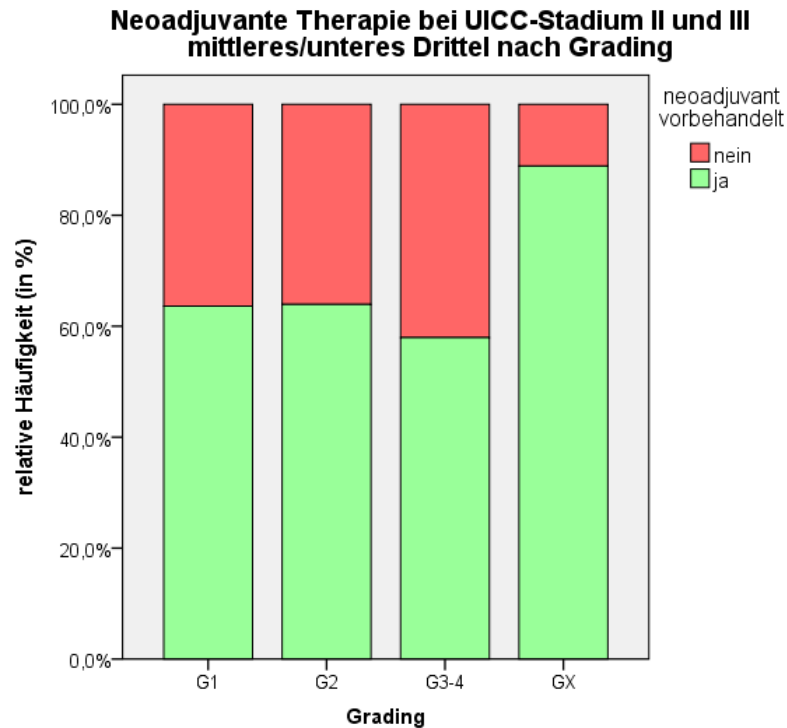
in 9 Fällen (69,2% der Untergruppe) eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, bei Patienten mit der Angabe G2 wurde in 519 Fällen (67,5% der Untergruppe) neoadjuvant therapiert, sowie bei Kategorie G3/4 in 93 Fällen (62,8% der Untergruppe). Bei der Kategorie GX wurde bei 58 Patienten eine neoadjuvante Therapie durchgeführt (93,5% der Untergruppe) (s. Abb. 39).

Eine neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) wurde bei G1-Tumoren in 67,7% der Fälle gegeben, bei G2-Tumoren in 38,9% der Fälle und bei Patienten mit G3/4 als Gradingangabe erhielten 31,8% der Patienten eine leitlinienadhärente Therapie. Patienten mit der Kategorie GX wurden in 67,7% der Fälle komplett perioperativ behandelt (neoadj. RT/RCT + adj. CT).

Alleinige neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT) als Therapieschema ist anteilmäßig zwischen den Gradinggruppen ähnlich verteilt. Sie wurde bei G1-Tumoren anteilmäßig am häufigsten durchgeführt (38,5% der Untergruppe). Unter den Fällen mit der Kategorie G2 erhielten 28,5% der Patienten eine alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) und bei Patienten mit G3/4-Tumoren bekamen 31,1% der Patienten dieser Untergruppe ausschließlich neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT). Anteilmäßig am seltensten wurde die alleinige neoadjuvante Therapie in der Kategorie GX gegeben (25,8% der Untergruppe). Hinsichtlich der neoadjuvant behandelten Patienten erkennt man somit, unabhängig von der adjuvanten Therapie, mit zunehmendem Grading ein Absinken des Anteils neoadjuvant therapierter Personen.

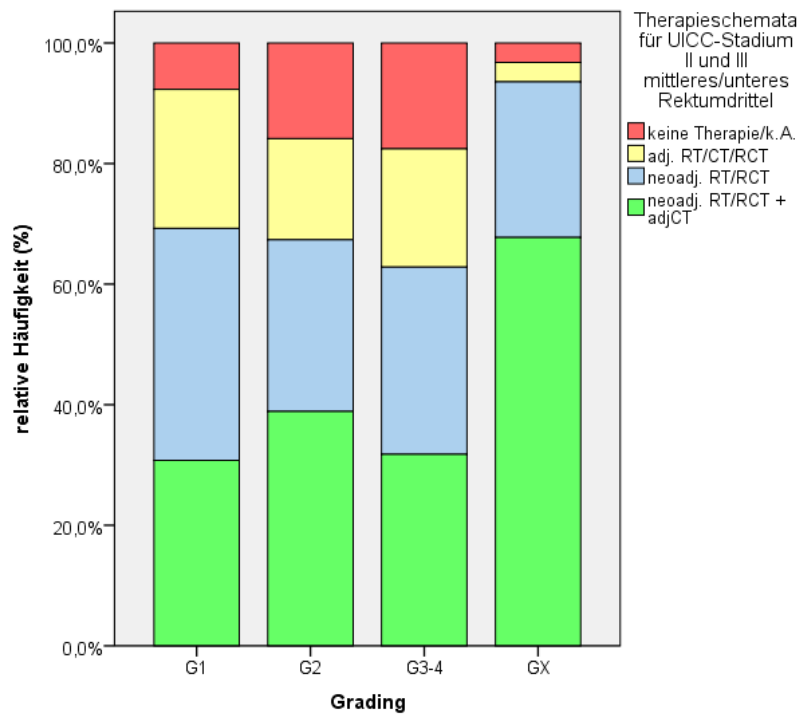
Die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) ist unter G1-4 nicht auffällig unterschiedlich verteilt und wurde am Häufigsten bei Tumoren mit der Kategorie G1 gegeben (23,1% der Untergruppe). Unter den Patienten mit der Gradingangabe G2 erhielten 16,8% dieses Therapieschema und bei G3/4-Tumoren wurde bei 19,6% der Fälle dieser Untergruppe eine alleinige adjuvante Therapie gegeben. Bei GX-Tumoren wurde eine alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) in zwei Fällen (3,2% der Untergruppe) als Therapieschema angewandt.

Keine Therapie/k.A. in den jeweiligen Untergruppen ist bei Patienten mit G1 in 7,7% der Fälle als Therapie angegeben, bei G2-Tumoren in 15,9% der Fälle und bei G3/4 in 17,6% der Fälle. Bei Patienten mit der Kategorie GX beläuft sich der Anteil mit keiner Therapie/k.A. auf 3,2% der Untergruppe. War das Tumorpräparat feingeweblich nicht beurteilbar (GX), wurde somit meistens therapiert, wobei in einem Großteil der Fälle bereits eine präoperative neoadjuvante Therapie erfolgte. Die relativen Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Therapien werden Abbildung 40 grafisch dargestellt.



**Abbildung 39: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach Grading (G1-G3/4) (Zeitraum 2002-2012)**

**Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei  
UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach  
Tumorigradung**



**Abbildung 40: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Grading (G1-G3/4) (Zeitraum 2002-2012)**

### 4.3.3 Postoperative histologische und pathologische Einflussfaktoren

Einen der postoperativen Befunde, die im Zusammenhang mit der Therapie von Patienten mit UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel (n=992) stehen, bildet die Anzahl an untersuchten Lymphknoten. In den meisten Fällen (n=769, 77,5%) wurden mindestens 12 Lymphknoten untersucht, weniger als 12 Lymphknoten bei 158 Patienten (15,9%) und in 65 Fällen (6,6%) wurden keine Lymphknoten untersucht, oder es gibt keine Angabe hierzu.

Von den Patienten die eine neoadjuvante Behandlung erhielten (n=679), unabhängig von einer postoperativen Therapie, wurden bei 523 der Patienten (77,0% der Untergruppe) mindestens 12 Lymphknoten entnommen, bei 120 Patienten (17,7% der Untergruppe) wurden weniger als 12 Lymphknoten exzidiert und in 36 Fällen (5,3% der Untergruppe) neoadjuvant therapierter Patienten wurden keine Lymphknoten entnommen, oder es fehlt eine Angabe hierzu.

Bei Patienten die nicht neoadjuvant behandelt wurden (n=313), wurden in 246 Fällen (78,6% der Untergruppe)  $\geq 12$  Lymphknoten entnommen, bei 38 Patienten (12,1% der Untergruppe)  $< 12$  Lymphknoten und bei 29 der nicht neoadjuvant behandelten Patienten (9,3% der Untergruppe) fand keine Lymphknotenentnahme statt, oder sie wurde nicht dokumentiert.

**Tabelle 30: Absolute und relative Häufigkeiten untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach der durchgeführten perioperativen Therapie (getrennt nach vier Therapiegruppen nach Leitlinien), im Zeitraum 2002-2012**

Anzahl untersuchter Lymphknoten	Therapieschemata für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Rektumdrittel									
	neoadj. RT/RCT + adjCT		neoadj. RT/RCT		adj. RT/CT/RCT		keine Therapie/k.A.		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
keine/k.A.	10	2,6	26	9,1	3	1,8	26	17,2	65	6,6
< 12 LK	70	17,9	50	17,5	17	10,4	21	13,9	158	15,9
$\geq 12$ LK	312	79,6	210	73,4	143	87,7	104	68,9	769	77,5
Gesamt	392	100,0	286	100,0	163	100,0	151	100,0	992	100,0

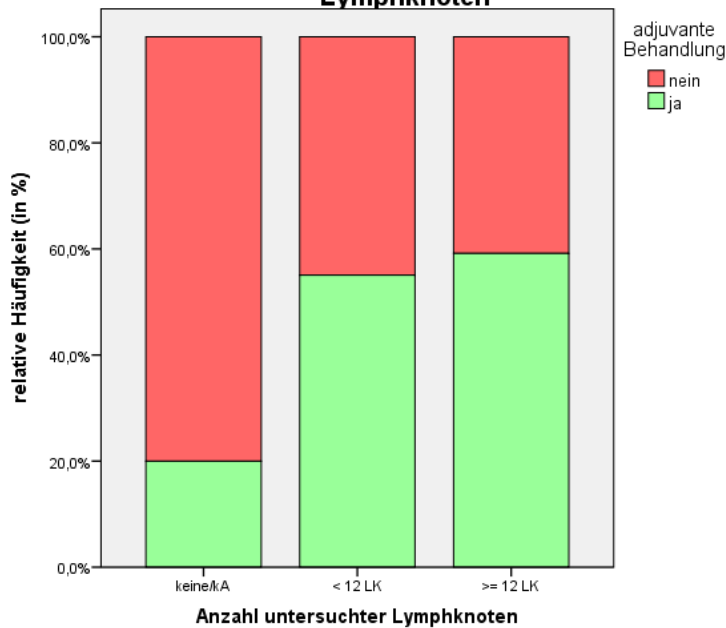
Innerhalb der beiden neoadjuvant behandelten Patientengruppen (neoadj. RT/RCT + adj. CT beziehungsweise neoadj. RT/RCT) ähneln sich die relativen Anteile an entnommenen Lymphknoten. Unter den 392 komplett perioperativ behandelten Patienten (neoadj. RT/RCT + adj. CT) wurden in 312 Fällen (79,6%) mindestens 12 Lymphknoten entnommen, weniger als 12 Lymphknoten wurden in 70 Fällen (17,9%) exzidiert. In 10 Patientenfällen dieser The-

rapiegruppe (2,6%) wurden keine Lymphknoten untersucht, oder es fehlt eine Angabe hierzu. Unter den 286 Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT), wurde bei 210 Patienten (73,4%) mindestens 12 Lymphknoten untersucht, bei 50 Patienten (17,5%) wurden weniger als 12 Lymphknoten entnommen und in 26 Fällen (9,1%) wurden keine Lymphknoten entnommen und untersucht, oder aber es besteht keine Angabe hierzu. Bei Patienten die eine alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) erhielten (n=163), wurden anteilmäßig am Häufigsten Lymphknoten entnommen. Bei 143 Patienten (87,7%) wurden  $\geq 12$  Lymphknoten entnommen, bei 17 Patienten (10,4%) wurden  $< 12$  Lymphknoten exzidiert und in drei Fällen (1,8%) fand keine Entnahme statt, oder es fehlt eine Angabe diesbezüglich. Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe (n=151) hingegen, bekamen seltener Lymphknoten entnommen, als perioperativ therapierte Patienten. Mindestens 12 Lymphknoten wurden bei 104 Patienten (68,9%) entnommen, weniger als 12 Lymphknoten in 21 Fällen (13,9%) und in 26 Fällen (17,2%) wurden keine Lymphknoten entnommen, oder aber es fehlt die Angabe einer Entnahme. Die relative Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenuntersuchung nach den vier Therapiegruppen ist in Tabelle 30 aufgeführt.

Mit steigender Anzahl entnommener Lymphknoten steigt der Anteil der relativen Häufigkeit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) im Kollektiv an. Von den Patienten ohne Lymphknotenuntersuchung (n=65) erhielten drei Patienten (4,6%) eine alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) als Therapieschema. Bei Patienten mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten (n=158) liegt der Anteil alleiniger adjuvanter Therapie mit 17 Patientenfällen bei 10,8% und bei den Patienten mit mindestens 12 untersuchten Lymphknoten (n=769) wurde in 143 Fällen eine alleinige adjuvante Therapie gegeben, was einem Anteil von 18,6% entspricht. Bei Betrachten des Gesamtanteils adjuvanter Therapie, inklusive bereits neoadjuvant behandelter Patienten (adj. RT/CT/RCT oder neoadj. RT/RCT + adj. CT), liegt die relative Häufigkeit adjuvanter Therapie unter den Patienten mit  $< 12$  entnommenen Lymphknoten (n=158) bei 55,1% und bei  $\geq 12$  entnommenen Lymphknoten (n=769) bei 59,2%. Wurden keine Lymphknoten untersucht, oder gibt es keine Angabe hierzu (n=65), so wurde in 13 Fällen (20,0% der Untergruppe) adjuvant behandelt. Wurden keine Lymphknoten entnommen, oder fehlt die entsprechende Angabe (n=65), so wurde häufig keine Therapie durchgeführt oder es fehlt auch hierzu die Angabe (n=26; 40,0% der Untergruppe). Bei Lymphknotenentnahme ( $< 12 / \geq 12$ ) liegen die Anteile an Patienten mit „keine Therapie/k.A.“ bei 13,3%, beziehungsweise 13,5% der jeweiligen Untergruppe. Der Unterschied der Anzahl untersuchter Lymphknoten erweist sich im Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

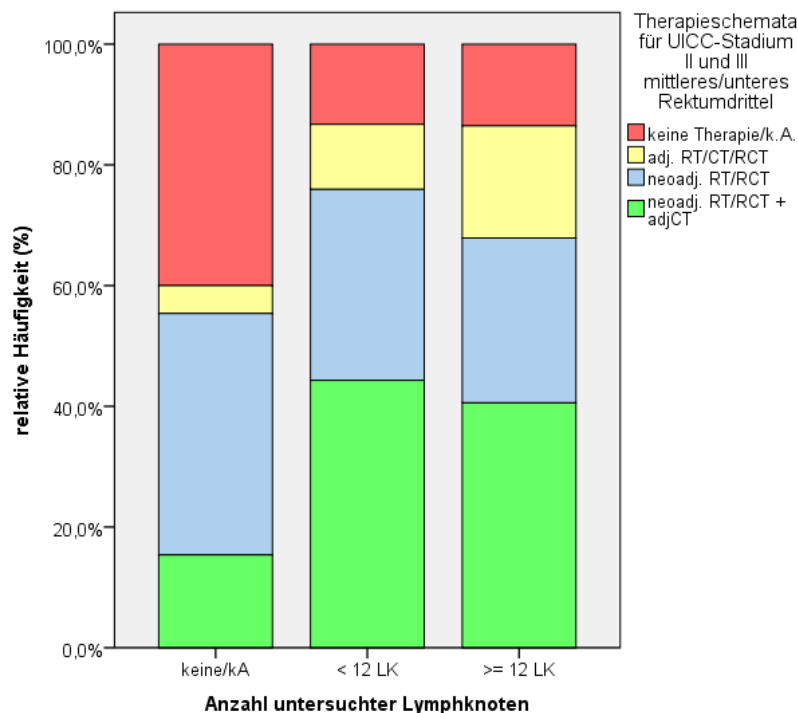
Die Abbildungen 41 und 42 bieten einen Überblick über die verschiedenen Therapien der Rektumkarzinompatienten, in Abhängigkeit von der Anzahl untersuchter Lymphknoten.

**Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel nach Anzahl untersuchter Lymphknoten**



**Abbildung 41: Relative Häufigkeitsverteilung einer adjuvanten Behandlung (unabhängig von einer neoadjuvanten Therapie) aufgegliedert nach der Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012**

**Verteilung der relativen Häufigkeiten der Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach Anzahl untersuchter Lymphknoten**



**Abbildung 42: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) in Abhängigkeit von der Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012**

Zwei weitere postoperative Befunde, die in Zusammenhang mit den durchgeführten Therapien stehen, bilden die Lymphgefäß- und Veneninvasion der Tumore. Bei Betrachten der Grafiken, die die jeweiligen prozentualen Anteile der Gefäßinvasion nach Therapien darstellen, ergibt sich zunächst ein ähnliches Bild (s. Abb. 43 und 44). Bei Analyse in einer Kreuztabelle erkennt man, dass die Patientenfälle hinsichtlich der Gefäßinvasionen (Lymph- bzw. Venengefäße), in den meisten, aber nicht in allen Belangen übereinstimmen (s. Tab. 31). Zum Beispiel wurde bei 162 Patienten (16,3% der gesamten Gruppe) eine Lymphgefäß-, jedoch keine Veneninvasion angegeben. Generell finden sich im Kollektiv mehr Patienten mit Lymphgefäßinvasion L1 (n=249, 25,1% im Kollektiv) als mit Venenbeteiligung V1/2 (n=82, 8,3% im Kollektiv). Sowohl Lymph- als auch Veneninvasion fand sich bei 58 Patienten (5,8% im Kollektiv).

**Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Lymphgefäß- und Veneninvasion bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012**

Lymphgefäßinvasion	Veneninvasion							
	V0		V1/2		VX/k.A.		Gesamt	
	Anzahl	Tabellen (%)	Anzahl	Tabellen (%)	Anzahl	Tabellen (%)	Anzahl	Tabellen (%)
L0	503	50,7	18	1,8	2	0,2	523	52,7
L1	162	16,3	58	5,8	29	2,9	249	25,1
LX/k.A.	2	0,2	6	0,6	212	21,4	220	22,2
Gesamt	667	67,2	82	8,3	243	24,5	992	100,0

Von den 679 neoadjuvant behandelten Patienten (unabhängig von einer adjuvanten Therapie) wiesen im postoperativen Staging 418 Patienten (61,6% der Untergruppe) L0 auf, beziehungsweise 506 Patienten (74,5% der Untergruppe) V0. Eine Tumordinvasion in die Gefäße fand sich bei neoadjuvant therapierten Fällen seltener, als bei nicht neoadjuvant therapierten Patienten. Die relative Häufigkeit an L1-diagnostizierten Patienten unter den neoadjuvant behandelten Fällen (n=679) beträgt, mit 145 Fällen an L1, 21,4% in dieser Gruppe. Unter den Patienten ohne präoperative Therapie (n=313) liegt der Anteil an L1, mit 104 Patienten, bei 33,2% in dieser Gruppe. Die entsprechenden Werte für V1/2 betragen, mit 45 Fällen unter den neoadjuvant behandelten Patienten (n=679), 6,6% in dieser Gruppe, beziehungsweise, mit 37 Fällen an V1/2, 11,8% bei den nicht neoadjuvant therapierten Patienten (n=313). Eine Angabe bezüglich der Gefäßbeteiligung des Tumors fehlt bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten öfter, als bei neoadjuvant behandelten Patienten. Bei neoadjuvant behandelten Patienten liegt der Anteil für LX/k.A. mit 116 Fällen bei 17,1%, gegenüber 104 Fällen (33,2% der Untergruppe) bei nicht neoadjuvant therapierten Fällen. VX/k.A. ist unter den neoadjuvant behandelten Patienten (n=679) bei 128 Patienten angegeben (18,9% der Untergruppe), gegenüber 115 Fällen unter den nicht neoadjuvant therapierten Patienten

(n=313)(36,7% der Untergruppe) (s. Tab. 32). Bei Patienten, die eine komplette perioperative Therapie nach Leitlinien bekommen haben (n=392)(neoadj. RT/RCT + adj. CT), ist der Anteil an tumorfreien Gefäßen höher, als bei Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (n=286)(neoadj. RT/RCT) (bei L0: n=250; 63,8% vs. n=168; 58,7%, bei V0: n=301; 76,8% vs. n=204; 71,3%)(s. Tab. 33). Die relative Häufigkeitsverteilung der Lymphgefäß- und Veneninvasion, in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie, ist in den Abbildungen 43 und 44 dargestellt.

Wurde postoperativ ein L0-Status erhoben, so wurde in 57,4% der Fälle eine adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) durchgeführt, unabhängig von einer neoadjuvanten Behandlung (neoadj. RT/RCT). Bei postoperativem V0 entspricht diese Gruppe einem Anteil von 57,2%. Bei L1 wurden 59,4% der Patienten adjuvant behandelt (unabhängig von einer neoadjuvanten Therapie), bei V1/2 hingegen 65,8% der Patienten. Bei fehlender Angabe, oder LX, beträgt der Anteil adjuvanter Therapie 48,7% und bei entsprechendem VX 48,9%. Bei postoperativ belegtem Befall der Lymph- beziehungsweise Venengefäße wurde somit im Kollektiv häufiger eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen, als bei tumorfreien Gefäßen. Eine adjuvante Therapie wurde bei fehlender Angabe, oder unklarem Gefäßbefall, relativ gesehen seltener durchgeführt, als bei bekanntem Gefäßstatus. Bei L0 und V0 wurde häufiger keine perioperative Therapie durchgeführt, oder es ist keine Angabe vorhanden (10,5% und 12,1%) als bei L1 und V1/2 (15,7% und 13,4%).

Der Zusammenhang zwischen sowohl der Lymphgefäß-, als auch der Veneninvasion ergibt im Bezug sowohl auf die neoadjuvante Therapie, als auch die vier Therapiegruppen einen p-Wert <0,001 im paarweisen Vergleich.

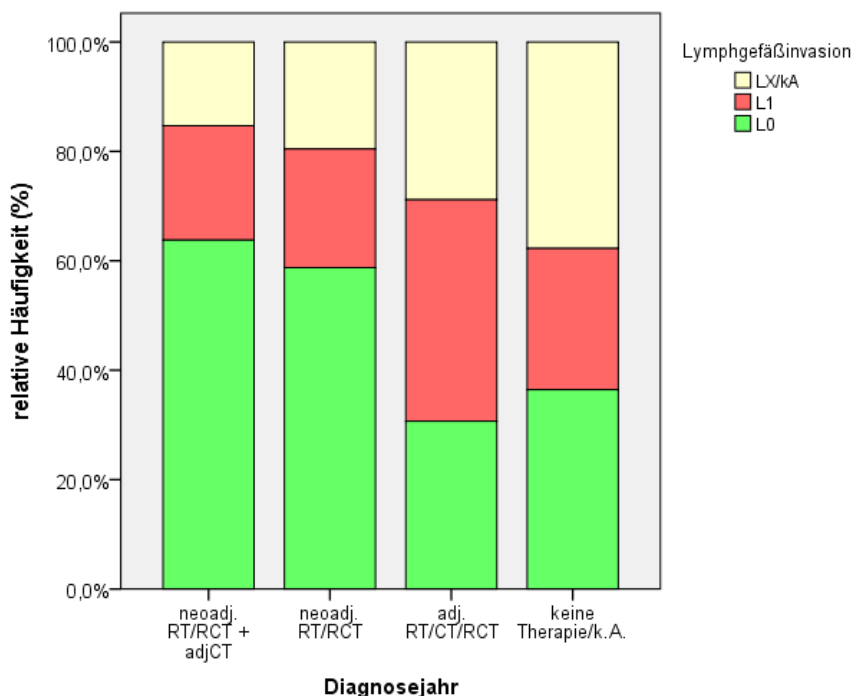
**Tabelle 32: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lymph- und Venengefäßbeteiligung nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012**

Lymphgefäß- und Veneninvasion	neoadjuvante Therapie					
	ja		nein		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
L0	418	61,6	105	33,5	523	52,7
L1	145	21,4	104	33,2	249	25,1
LX/k.A.	116	17,1	104	33,2	220	22,2
Gesamt	679	100,0	313	100,0	992	100,0
V0	506	74,5	161	51,4	667	67,2
V1/2	45	6,6	37	11,8	82	8,3
VX/k.A.	128	18,9	115	36,7	243	24,5
Gesamt	679	100,0	313	100,0	992	100,0

**Tabelle 33: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lymph- und Venengefäßbeteiligung nach durchgeführten perioperativen Therapien (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012**

Lymphgefäß- und Veneninvasion	Therapieschema									
	neoadj. RT/RCT + adjCT		neoadj. RT/RCT		adj. RT/CT/RCT		keine Therapie/k.A.		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
L0	250	63,8	168	58,7	50	30,7	55	36,4	523	52,7
L1	82	20,9	62	21,7	66	40,5	39	25,8	249	25,1
LX/k.A.	60	15,3	56	19,6	47	28,8	57	37,7	220	22,2
Gesamt	392	100,0	286	100,0	163	100,0	151	100,0	992	100,0
V0	301	76,8	204	71,3	81	49,7	81	53,6	667	67,2
V1/2	28	7,1	17	5,9	26	16,0	11	7,3	82	8,3
VX/k.A.	63	16,1	65	22,7	56	34,4	59	39,1	243	24,5
Gesamt	392	100,0	286	100,0	163	100,0	151	100,0	992	100,0

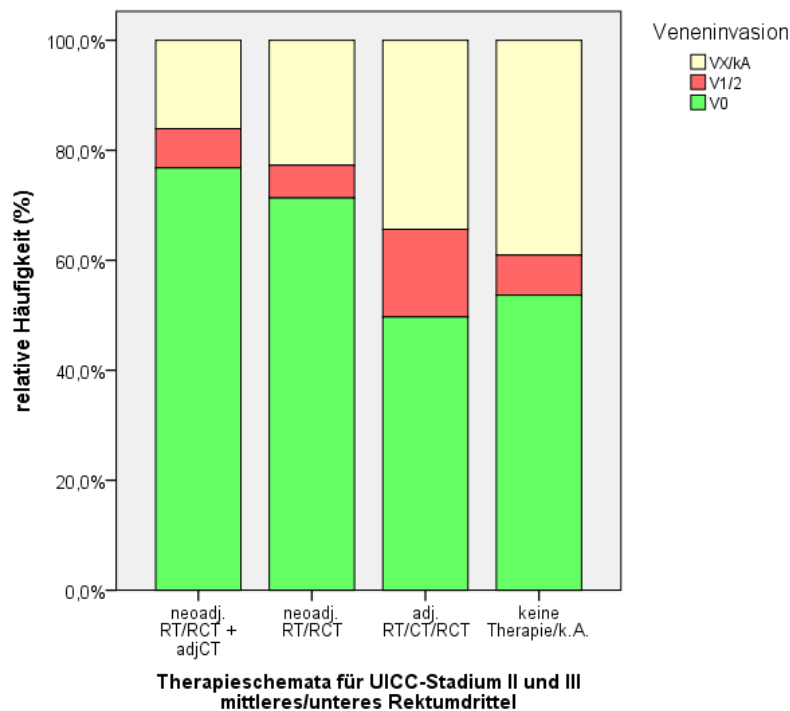
**Lymphgefäßinvasion nach durchgeführter Therapie bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**



**Abbildung 43: Lymphgefäßinvasion nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012**



**Veneninvasion nach durchgeführter Therapie bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**



**Abbildung 44: Veneninvasion nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012**

Als letzter postoperativer Befund, der in Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie steht ( $p < 0,001$ ), soll die Residualklassifikation des Tumors analysiert werden. Die weitaus meisten Patienten ( $n=852$ , 85,9%) mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, wurden R0-reseziert. R1/2 und RX/k.A. verteilen sich gleich häufig (jeweils  $n=70$ , jeweils 7,1%) in der Gruppe. Diese ungleiche Verteilung der relativen Häufigkeiten der R-Status muss bei der Bewertung der prozentualen Ergebnisse beachtet werden. Die neoadjuvante Therapie steht im betrachteten Kollektiv in statistisch signifikantem Zusammenhang mit der Residualklassifikation ( $p=0,002$ ). Unter den neoadjuvant behandelten Patienten, unabhängig von einer adjuvanten Therapie ( $n=679$ ), lag der Anteil an R0-diagnostizierten Fällen mit 598 Patienten (88,1% der neoadjuvant therapierten Fälle) höher, als bei den nicht neoadjuvant behandelten Patienten ( $n=313$ ). Hier liegt der Anteil an R0-resezierten Tumoren bei 81,2%, was 254 Patienten entspricht. Bei Patienten mit kompletter perioperativer Therapie nach Leitlinien ( $n=392$ ) (neoadj. RT/RCT + adj.CT) liegt der Anteil an R0-Patienten mit 365 Fällen bei 93,1%, und bei Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie ( $n=286$ ) (neoadj. RT/RCT) mit 233 Patienten bei 81,5%.

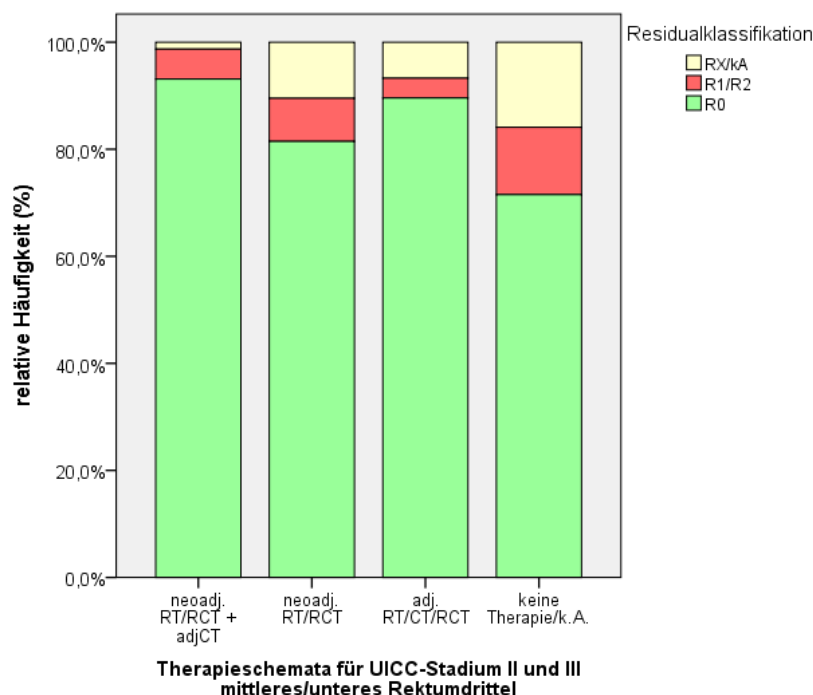
R0-resezierte Patienten ( $n=852$ ) wurden mit 598 Patientenfällen (70,2% der Untergruppe) häufiger neoadjuvant behandelt, als R1/2-resezierte Patienten ( $n=70$ ). Hier beläuft sich der

prozentuale Anteil neoadjuvanter Behandlung mit 46 Patientenfällen auf 65,7%. Bei unbekanntem R-Status, oder fehlender Angabe (RX/k.A.), liegt er mit 35 Patienten mit neoadjuvanter Therapie (50,0%) am niedrigsten in dieser Befundgruppe. Der Anteil an kompletter perioperativer Therapie (n=392)(neoadj. RT/RCT + adj. CT) in der jeweiligen Gruppe liegt mit 365 Patienten (42,8% der Untergruppe) bei R0 höher als mit 22 Patienten (31,4% der Untergruppe) bei R1/2. Unter den Patienten mit fehlendem oder unklarem Residualstatus (RX/k.A.) (n=70) erhielten fünf Patienten (7,1% der Untergruppe) eine leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT). Die neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie ohne adjuvante Therapie (n= 286) zeigt ein inverses Bild (R0: n= 233, 27,3%; R1/2: n= 23, 32,9%; RX/k.A.: n= 30, 42,9% der jeweiligen Untergruppe). An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass der Begriff der "adjuvanten Chemotherapie" als solcher, eigentlich eine R0-Resektion voraussetzt, da in einem Fall von R1/2-Resektion mit nachfolgender Chemotherapie, diese als palliative Therapie gilt. Im untersuchten Kollektiv gibt es wenige Fälle an Patienten (n=29) mit R1/2 und angegebener adjuvanter Chemotherapie (adj. CT). Es ist davon auszugehen, dass diese als postoperative CT mit palliativem Ansatz durchgeführt wurde. Eine alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) (n=163) wurde anteilmäßig bei R0 und RX/k.A. häufiger gegeben (n=146, 17,1% bzw. n=11, 15,7% der jeweiligen Untergruppe), als bei R1/2-resezierten Patienten (n=6, 8,6% der Untergruppe). Zählt man die zusätzlich bereits neoadjuvant behandelten Patienten hinzu, so liegt der Anteil adjuvanter Therapie für R0-resezierte Patienten (n=852) mit 511 Fällen bei 59,9%, für R1/2 mit 28 Fällen bei 40,0% und für RX/k.A. mit 16 Fällen bei 22,8%. 24 Patienten mit RX/k.A (34,3% der Untergruppe) bekamen keine perioperative Therapie, oder es fehlt eine Angabe diesbezüglich. Bei R0-resezierten Patienten (n=852) liegt der entsprechende prozentuale Anteil mit 108 Fällen bei 12,7% und bei R1/2 (n=70) wurde bei 19 Patientenfällen (27,1% der Untergruppe) keine Therapie durchgeführt, oder keine Angabe hierzu gemacht. Einen Überblick über die relativen Häufigkeiten der Residualstatus nach durchgeführter Therapie findet sich in Tabelle 34, sowie in Abbildung 45.

**Tabelle 34: Absolute und relative Häufigkeiten der Residualklassifikation nach durchgeführter perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012**

Residualklassifikation	Therapieschema									
	neoadj. RT/RCT + adjCT		neoadj. RT/RCT		adj. RT/CT/RCT		keine Therapie/k.A.		Gesamt	
	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
R0	365	93,1	233	81,5	146	89,6	108	71,5	852	85,9
R1/2	22	5,6	23	8,0	6	3,7	19	12,6	70	7,1
RX/k.A.	5	1,3	30	10,5	11	6,7	24	15,9	70	7,1
Gesamt	392	100,0	286	100,0	163	100,0	151	100,0	992	100,0

### Residualklassifikation nach durchgeführter Therapie bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlel



**Abbildung 45: Residualstatus nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlel (n=992) im Zeitraum 2002-2012**

In den folgenden beiden Tabellen 35 und 36 ist ein zusammenfassender Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen der klinischen und pathologischen Einflussfaktoren dargestellt, sowohl aufgegliedert nach den vier Therapieschemata nach Leitlinien, als auch nach dem Qualitätsindikator 7, welcher die neoadjuvante Behandlung unabhängig von einer adjuvanten Therapie beinhaltet.

**Tabelle 35: Zusammenfassung der absoluten und relativen Häufigkeiten klinischer und pathologischer Einflussfaktoren nach durchgeführtem perioperativen Therapieschema (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

		Therapieschemata für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Rektumdrittel									
		neoadj. RT/RCT + adjCT		neoadj. RT/RCT		adj. RT/CT/RCT		keine Thera- pie/k.A.		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%
Geschlecht	männlich	282	43,1	202	30,8	96	14,7	75	11,5	655	100,0
	weiblich	110	32,6	84	24,9	67	19,9	76	22,6	337	100,0
Diagnosealter	< 40	8	57,1	3	21,4	3	21,4			14	100,0
	40-49	41	68,3	7	11,7	10	16,7	2	3,3	60	100,0
	50-59	134	58,5	43	18,8	41	17,9	11	4,8	229	100,0
	60-69	116	41,3	87	31,0	56	19,9	22	7,8	281	100,0
	70-79	85	27,5	111	35,9	46	14,9	67	21,7	309	100,0
	> 80	8	8,1	35	35,4	7	7,1	49	49,5	99	100,0
Rektumdrittel	mittleres Drittel	178	38,1	119	25,5	92	19,7	78	16,7	467	100,0
	unteres Drittel	180	38,8	149	32,1	70	15,1	65	14,0	464	100,0
	mehrere Bereiche	34	55,7	18	29,5	1	1,6	8	13,1	61	100,0
Stadium UICC	II	126	34,8	92	25,4	60	16,6	84	23,2	362	100,0
	III	266	42,2	194	30,8	103	16,3	67	10,6	630	100,0
Grading	G1	4	30,8	5	38,5	3	23,1	1	7,7	13	100,0
	G2	299	38,9	219	28,5	129	16,8	122	15,9	769	100,0
	G3/4	47	31,8	46	31,1	29	19,6	26	17,6	148	100,0
	GX	42	67,7	16	25,8	2	3,2	2	3,2	62	100,0
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	10	15,4	26	40,0	3	4,6	26	40,0	65	100,0
	< 12 LK	70	44,3	50	31,6	17	10,8	21	13,3	158	100,0
	>= 12 LK	312	40,6	210	27,3	143	18,6	104	13,5	769	100,0
Lymphgefäßinvasion	L0	250	47,8	168	32,1	50	9,6	55	10,5	523	100,0
	L1	82	32,9	62	24,9	66	26,5	39	15,7	249	100,0
	LX/k.A.	60	27,3	56	25,5	47	21,4	57	25,9	220	100,0
Veneninvasion	V0	301	45,1	204	30,6	81	12,1	81	12,1	667	100,0
	V1/2	28	34,1	17	20,7	26	31,7	11	13,4	82	100,0
	VX/k.A.	63	25,9	65	26,7	56	23,0	59	24,3	243	100,0
Residualklassifikation	R0	365	42,8	233	27,3	146	17,1	108	12,7	852	100,0
	R1/R2	22	31,4	23	32,9	6	8,6	19	27,1	70	100,0
	RX/kA	5	7,1	30	42,9	11	15,7	24	34,3	70	100,0
Gesamt		392	39,5	286	28,8	163	16,4	151	15,2	992	100,0

**Tabelle 36: Zusammenfassung der absoluten und relativen Häufigkeiten klinischer und pathologischer Einflussfaktoren nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

		neoadjuvant vorbehandelt						p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	
Geschlecht	männlich	484	73,9	171	26,1	655	100,0	< 0,001
	weiblich	195	57,9	142	42,1	337	100,0	
Diagnosealter	< 40	11	78,6	3	21,4	14	100,0	< 0,001
	40-49	48	80,0	12	20,0	60	100,0	
	50-59	177	77,3	52	22,7	229	100,0	
	60-69	203	72,2	78	27,8	281	100,0	
	70-79	197	63,8	112	36,2	309	100,0	
	> 80	43	43,4	56	56,6	99	100,0	
Rektumdrittel	mittleres Drittel	298	63,8	169	36,2	467	100,0	0,001
	unteres Drittel	329	70,9	135	29,1	464	100,0	
	mehrere Bereiche	52	85,2	9	14,8	61	100,0	
Stadium UICC	II	219	60,5	143	39,5	362	100,0	< 0,001
	III	460	73,0	170	27,0	630	100,0	
Grading	G1	9	69,2	4	30,8	13	100,0	< 0,001
	G2	519	67,5	250	32,5	769	100,0	
	G3/4	93	62,8	55	37,2	148	100,0	
	GX	58	93,5	4	6,5	62	100,0	
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	36	55,4	29	44,6	65	100,0	0,009
	< 12 LK	120	75,9	38	24,1	158	100,0	
	>= 12 LK	523	68,0	246	32,0	769	100,0	
Lymphgefäßinvasion	L0	418	79,9	105	20,1	523	100,0	< 0,001
	L1	145	58,2	104	41,8	249	100,0	
	LX/k.A.	116	52,7	104	47,3	220	100,0	
Veneninvasion	V0	506	75,9	161	24,1	667	100,0	< 0,001
	V1/2	45	54,9	37	45,1	82	100,0	
	VX/k.A.	128	52,7	115	47,3	243	100,0	
Residualklassifikation	R0	598	70,2	254	29,8	852	100,0	0,002
	R1/R2	46	65,7	24	34,3	70	100,0	
	RX/k.A.	35	50,0	35	50,0	70	100,0	
Gesamt		679	68,4	313	31,6	992	100,0	

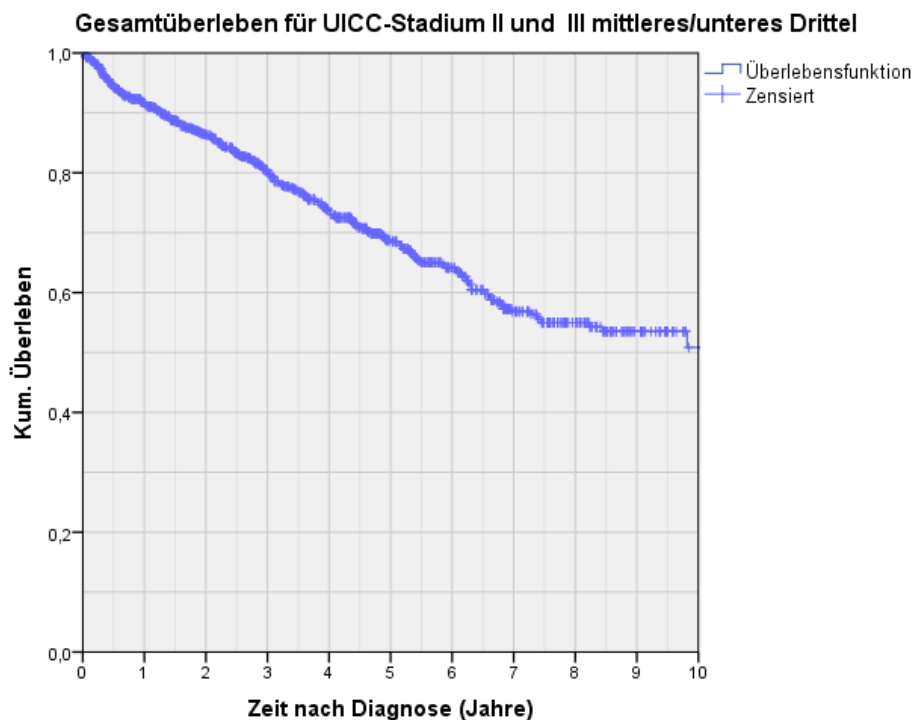
## **4.4. Überlebens- und Rezidivraten der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**

### **4.4.1 Kaplan-Meier-Schätzer**

#### **4.4.1.1 Gesamtüberleben (OAS)**

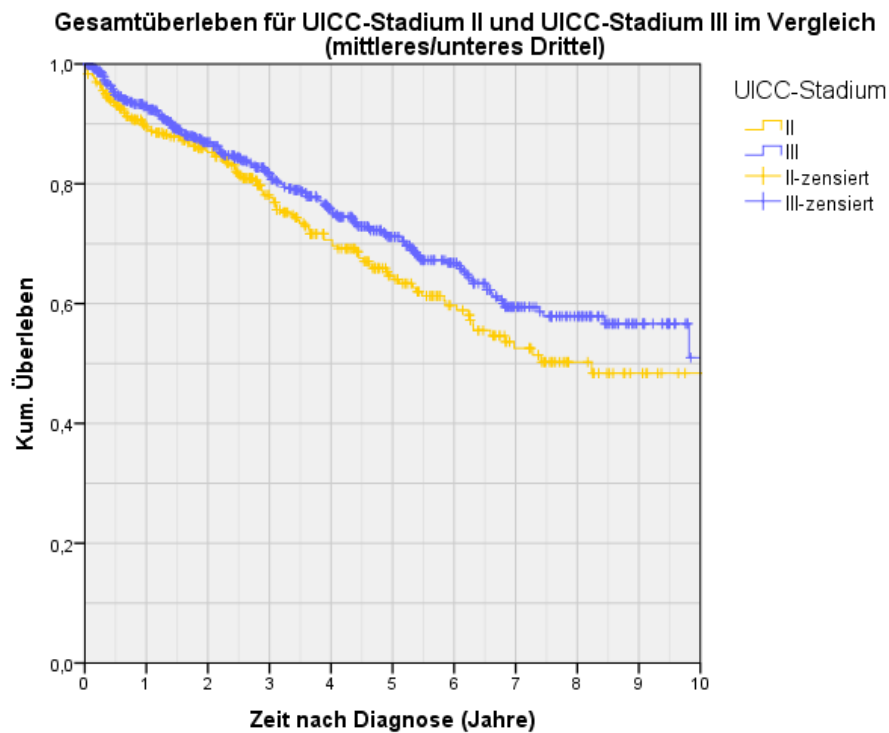
Die mittlere Follow-Up-Zeit nach Diagnose beträgt im vorliegenden Kollektiv (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel) 4,7 Jahre und die mediane Follow-Up-Zeit beläuft sich auf 4,5 Jahre nach Diagnose. Diese Zeit bezieht sich auf den für alle Patienten festgelegten Beobachtungszeitraum bis zum Cut-Off-Datum 31.12.2012.

Für alle Patienten des Kollektivs mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Drittel (n=992) liegt die 5-Jahresüberlebensrate (5Y-OAS) bei 68,7% (8Y-OAS: 55,0%, 10Y-OAS: 50,8%), mit einem medianem Überleben von 10,3 Jahren (s. Abb. 46).



**Abbildung 46: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**

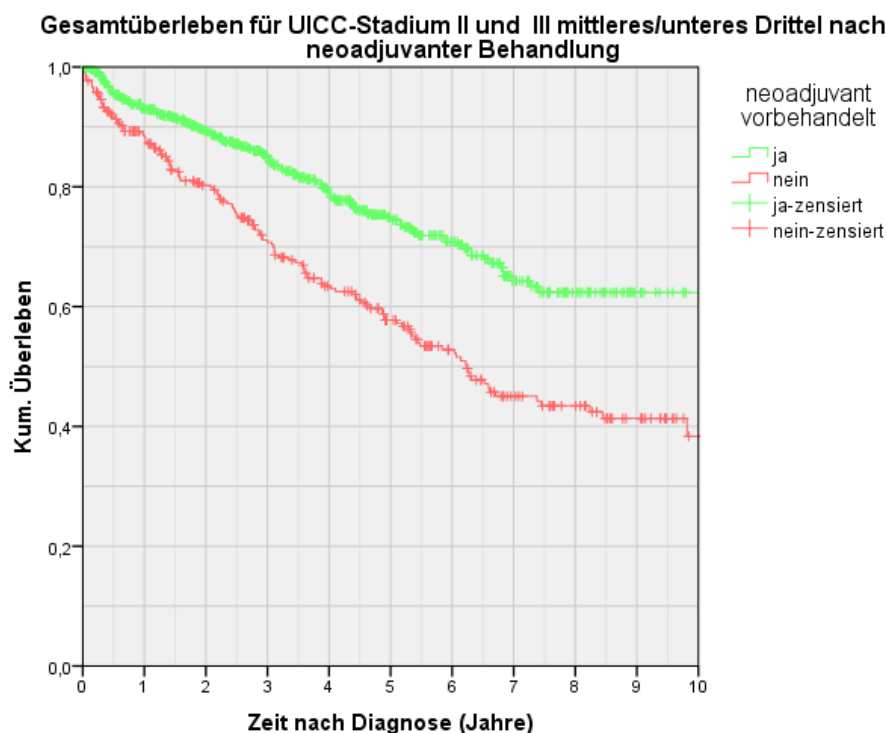
Vergleicht man die beiden UICC-Stadien II und III miteinander, so ergibt sich für UICC-Stadium II ein 5-Jahresüberleben von 64,0% (8Y-OAS: 50,2%) und für UICC-Stadium III 71,2% (8Y-OAS: 57,9%) (s. Abb. 47). Das mediane Überleben liegt für UICC-Stadium II bei 8,2 Jahren und für UICC-Stadium III bei 10,3 Jahren. Der Unterschied des Überlebens zwischen UICC-Stadium II und III zeigt im paarweisen Vergleich des Logrank-Tests keine Signifikanz auf 5%-Signifikanzniveau ( $p=0,095$ ).



**Abbildung 47: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach UICC-Stadium im Vergleich**

#### 4.4.1.1.1 Überleben nach neoadjuvanter Behandlung

Im betrachteten Patientenkollektiv (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel) wurden 679 Patienten (68,4%) neoadjuvant behandelt, 313 Patienten (31,6%) erhielten keine neoadjuvante Behandlung. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei neoadjuvant behandelten Patienten 74,9% (8Y-OAS: 62,4%) und bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten 57,7% (8Y-OAS: 43,4%) (s. Abb. 48). Für neoadjuvant behandelte Patienten liegt die mediane Überlebenszeit im betrachteten Zeitraum bei 10,4 Jahren. Für nicht neoadjuvant behandelte Patienten beläuft sich die mediane Überlebenszeit auf 6,2 Jahre. Der Logrank-Test weist, im paarweisen Vergleich nach neoadjuvanter Therapie, einen hochsignifikanten Unterschied auf ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 48: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung**

#### 4.4.1.1.2 Überleben nach Therapieschemata

Betrachtet man das Überleben nach Gruppierung der Patienten in die vier Therapieschemata nach Leitlinien, so erkennt man folgende Unterschiede. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt für Patienten mit leitliniengerechter kompletter perioperativer Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) (n=392) bei 84,5%, für alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) (n=286) bei 61,7%, für alleinige adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT) (n=163) bei 72,1% und für Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe (n=151), beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 40,4% (s. Abb. 49 und Tab. 37).

Die medianen Überlebenszeiten betragen für leitlinienadhärente Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) 10,4 Jahre, für adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) 10,3 Jahre und bei Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe einer Therapie, liegt die mediane Überlebenszeit bei 3,7 Jahren nach Diagnose. Für alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) ist die mediane Überlebenszeit innerhalb der Beobachtungszeit noch nicht erreicht (s. Tab. 37).

Die paarweisen Vergleiche der vier Therapieschemata im Logrank-Test zeigen, wie die neoadjuvante Therapie allein, Unterschiede im Überleben auf. Die Durchführung einer perioperativen Therapie nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) zeigt im Logrank-Test, gegenüber allen anderen Therapieschemata signifikant höhere Überlebensraten, wobei diese ge-

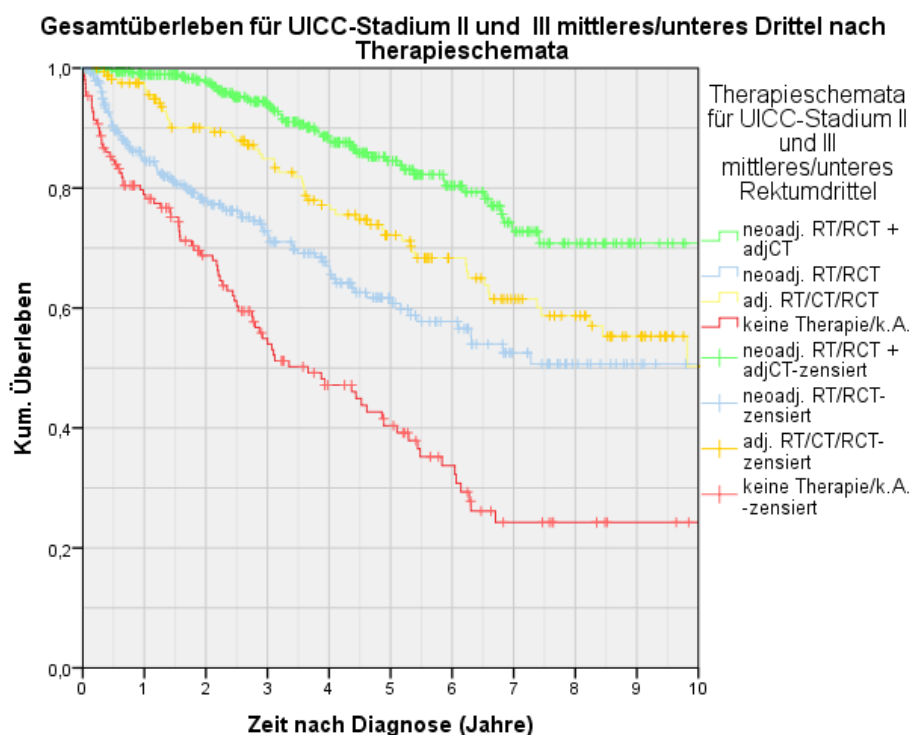


gegenüber ausschließlich neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) und keiner Therapie/keiner Angabe hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und gegenüber alleiniger adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) mit einem p-Wert von 0,002 signifikant sind.

Der Unterschied zwischen Patienten, die ausschließlich neoadjuvant (neoadj. RT/RCT), oder aber ausschließlich adjuvant (adj. RT/CT/RCT) therapiert worden, ist im Logrank-Test auf 5%-Niveau signifikant ( $p = 0,024$ ). Die Unterschiede zwischen Patienten mit alleiniger neoadjuvanter (neoadj. RT/RCT) oder alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) gegenüber den Fällen ohne Therapie/ohne Angabe, ergeben hingegen jeweils hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 37: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**

	5Y-OAS (in %)	medianes Überleben (Jahre)
<b>neoadj. RT/RCT + adj. CT</b>	84,5	10,4
<b>neoadj. RT/RCT</b>	61,7	
<b>adj. RT/CT/RCT</b>	72,1	10,3
<b>keine Therapie/k.A.</b>	40,4	3,7



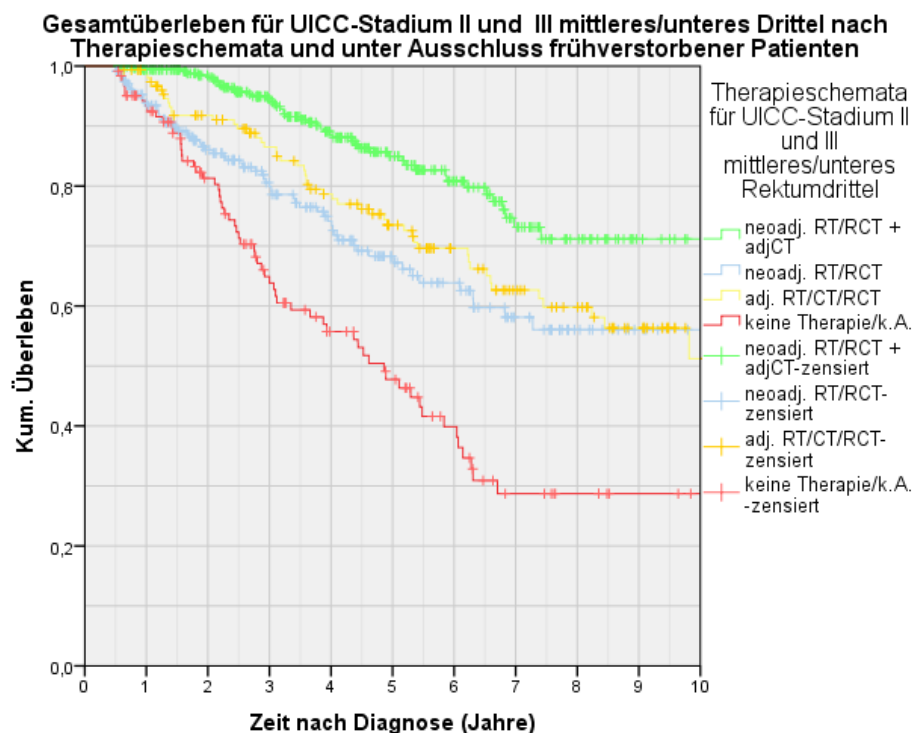
**Abbildung 49: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata**

Man erkennt bei den Patienten mit ausschließlich neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) und zudem besonders bei Patienten ohne Therapie/ohne Angabe innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose einen steilen Abfall der Überlebenskurve. Dies ist, unter anderem, mit der perioperativen Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation in Zusammenhang zu setzen. Diese früh postoperativ verstorbenen Patienten konnten somit keine adjuvante Anschlusstherapie mehr bekommen.

Unter Ausschluss von Patienten die innerhalb eines halben Jahres verstorben sind (n=106), gleicht sich die Kurve der alleinigen neoadjuvanten Therapie (neoadj. RT/RCT) an die der alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) an (s. Abb. 50). Das 5-Jahresüberleben liegt dann für die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj RT/CT/RCT) bei 68,3%, sowie für keine Therapie/k.A. bei 47,7%. Das mediane Überleben entspricht, unter Ausschluss der innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose verstorbenen Patienten, bei alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) einem Wert, der mit der Beobachtungszeit noch nicht erreicht ist und für keine Therapie/k.A. liegt das mediane Überleben bei 4,9 Jahren.

Die medianen Überlebenszeiten der Patienten mit kompletter perioperativer Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und der Patienten mit adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) sind unverändert, gegenüber derer unter Einschluss frühverstorbenen Patienten. Das 5-Jahresüberleben liegt, unter dem Ausschluss Frühverstorbenen, bei perioperativer Behandlung nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bei 85,0% und bei ausschließlich adjuvantem Schema (adj. RT/CT/RCT) bei 73,5% (s. Tab. 38).

Beim paarweisen Vergleich im Logrank-Test unterscheiden sich, nach Ausschluss frühverstorbenen Patienten, die alleinige neoadjuvante und die alleinige adjuvante Therapie nicht mehr auf 5%-Signifikanzniveau ( $p=0,327$ ).



**Abbildung 50: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata unter Ausschluss frühverstorbener Patienten ( $\leq 6$  Monate nach Diagnose)**

**Tabelle 38: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel unter Ausschluss frühverstorbener Patienten (innerhalb eines halben Jahres nach Diagnose)**

	5Y-OAS (in %)	medianes Überleben (Jahre)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	85,0	-
neoadj. RT/RCT	68,3	-
adj. RT/CT/RCT	73,5	10,3
keine Therapie/k.A.	47,7	4,9

#### 4.4.1.1.3 Überleben von Patienten mit UICC-Stadium II und III im Vergleich nach neoadjuvanter Behandlung

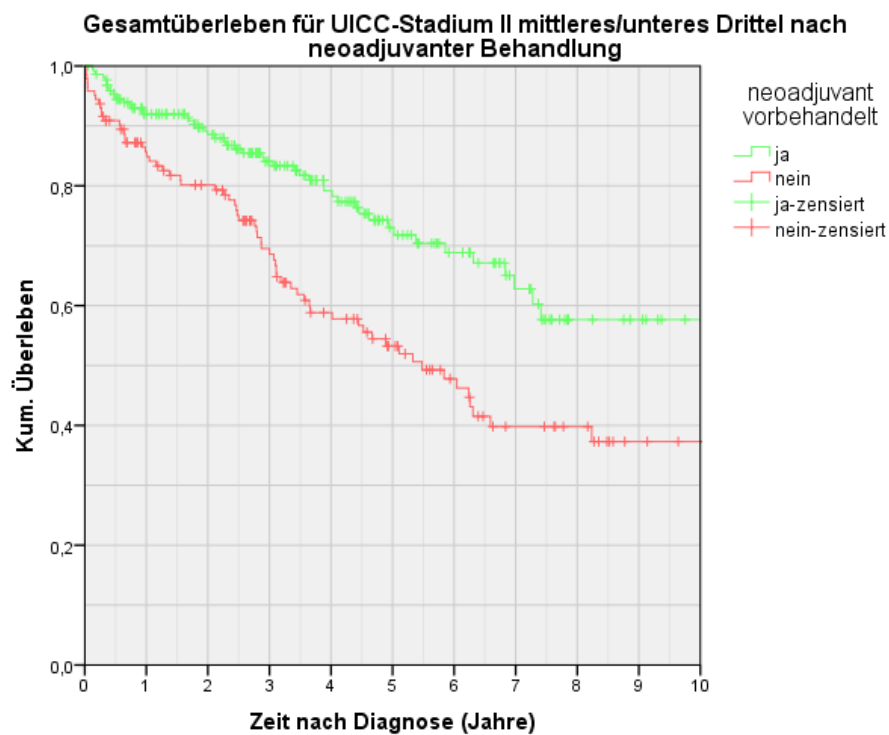
Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei neoadjuvant behandelten Patienten mit UICC-Stadium II (n=219) bei 76,4% und bei neoadjuvant behandelten Patienten mit UICC-Stadium III (n=460) bei 79,2%. Die entsprechenden 5-Jahresüberlebensraten, bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Fällen, liegen für UICC-Stadium II (n=143) bei 56,0% und für UICC-Stadium III (n=170) bei 62,9% (s. Tab. 39).

Die mediane Überlebenszeit bei neoadjuvant behandelten Patienten mit UICC-Stadium II ist mit dem Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht erreicht, bei Fällen mit UICC-Stadium III hingegen liegt sie bei 10,4 Jahren. Bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten liegt das mediane Überleben in UICC-Stadium II bei 5,5 Jahren, beziehungsweise in UICC-Stadium III bei 6,7 Jahren (s. Tab. 39).

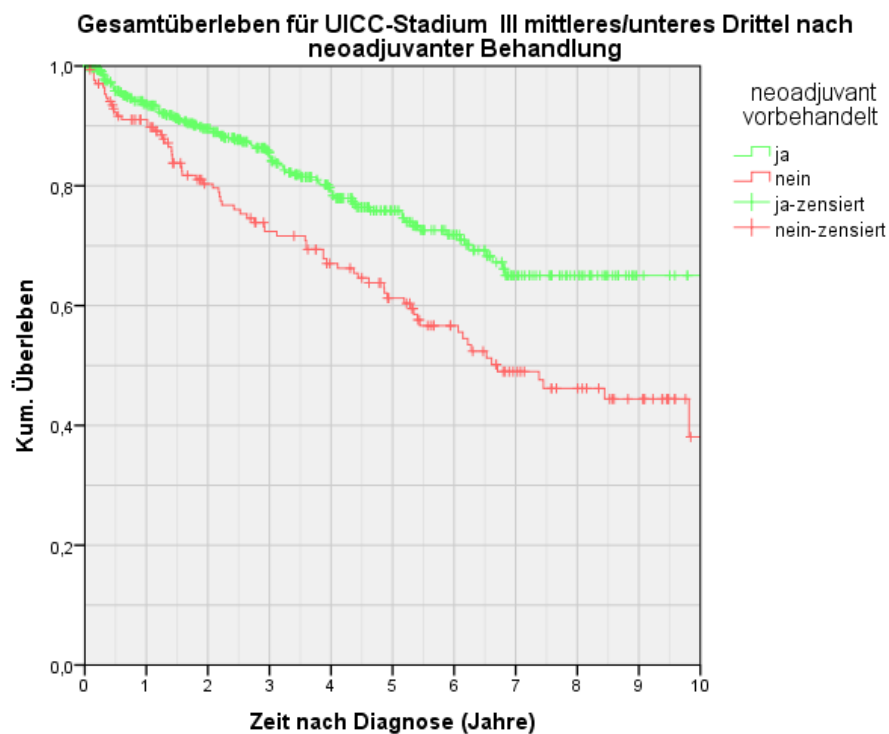
Neoadjuvant vorbehandelte Patienten ergeben im Logrank-Test sowohl in UICC-Stadium II, als auch in UICC-Stadium III, hochsignifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ) für eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit, gegenüber nicht neoadjuvant behandelten Personen gleichen Stadiums.

**Tabelle 39: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**

	neoadjuvante Therapie	5Y-OAS (in %)	medianes Überleben (Jahre)
UICC-Stadium II	ja	76,4	.
	nein	56,0	5,5
UICC-Stadium III	ja	79,2	10,4
	nein	62,9	6,7



**Abbildung 51: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung**



**Abbildung 52: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung**

#### 4.4.1.1.4 Überleben von Patienten mit UICC-Stadium II und III im Vergleich nach Therapieschemata

Im Folgenden soll die Ergebnisqualität der Patienten in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Therapieschemata überprüft werden. Von den Patienten die eine komplette leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) erhielten, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate in UICC-Stadium II 83,6% und in UICC-Stadium III 85,0%. Bei Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) betragen die 5-Jahresüberlebensraten bei UICC-Stadium II 59,6%, sowie bei UICC-Stadium III 62,9%. Bei ausschließlich adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) liegen die Werte entsprechend in UICC-Stadium II bei 65,3%, beziehungsweise in UICC-Stadium III bei 75,4%. Von den Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu, erkennt man für Patienten mit UICC-Stadium II eine 5-Jahresüberlebensrate von 43,7% und für UICC-Stadium III liegt der entsprechende Wert bei 36,0% (s. Tab. 40).

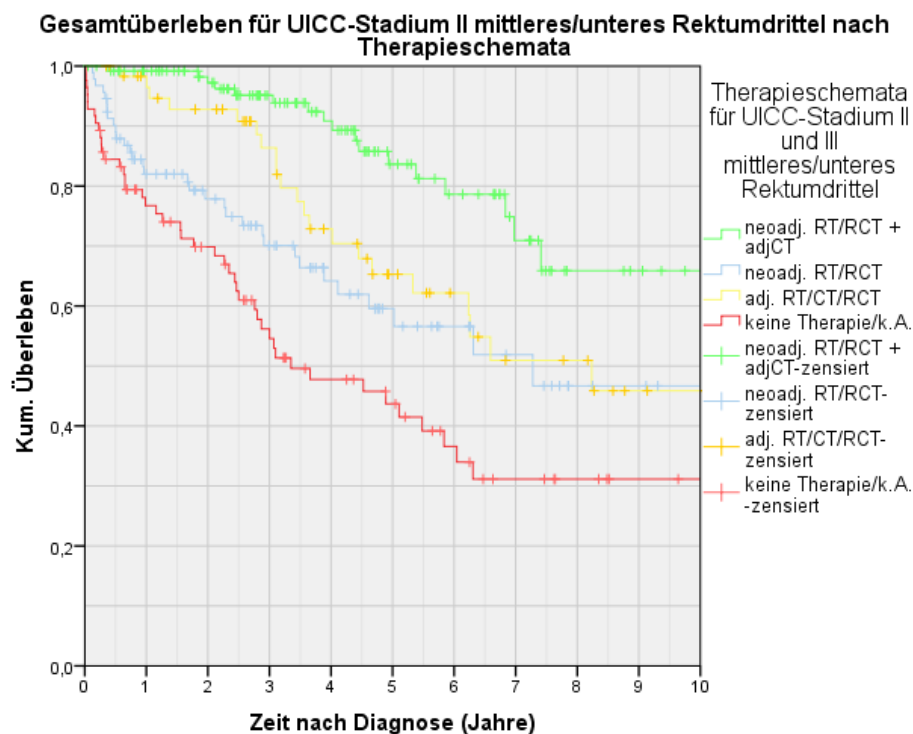
Das mediane Überleben bei neoadjuvanter Therapie mit adjuvanter Anschlusstherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ist in UICC-Stadium II mit der Beobachtungszeit noch nicht erreicht und bei UICC-Stadium III liegt es bei 10,4 Jahren. Für alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) betragen die Werte entsprechend 7,3 Jahre für UICC-Stadium II und liegen bei UICC-Stadium III über der Beobachtungszeit. Adjuvante Behandlung ohne präoperative Therapie (adj. RT/CT/RCT) ergeben ein medianes Überleben von 8,2 Jahren (UICC-Stadium II) und 9,8 Jahren (UICC-Stadium III). Bei fehlender oder nicht angegebener Therapie liegen die Werte bei 3,4 Jahren für Stadium II und 3,9 Jahren in Stadium III (s. Tab. 40).

**Tabelle 40: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel**

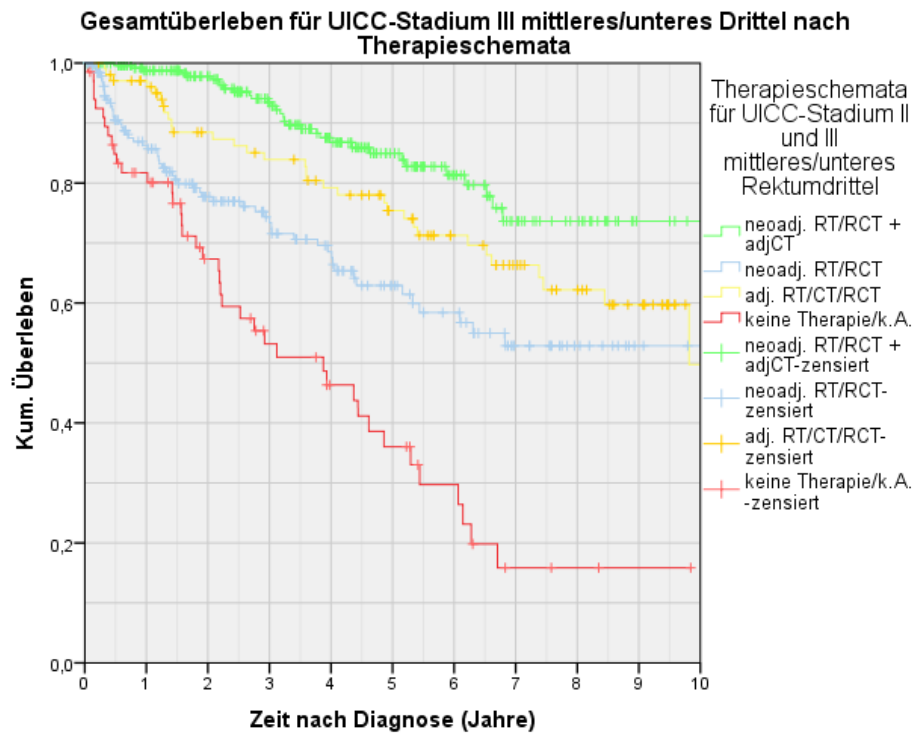
UICC-Stadium	Therapieschema	Anzahl an Patienten (n)	5-Jahres-überlebensrate (in %)	medianes Überleben (Jahre)
II	neoadj. RT/RCT+ adj.CT	126	83,6	
	neoadj. RT/RCT	92	59,6	7,3
	adj. RT/CT/RCT	60	65,3	8,2
	keine Therapie/k.A.	84	43,7	3,4
III	neoadj. RT/RCT+ adj.CT	266	85,0	10,4
	neoadj. RT/RCT	194	62,9	
	adj. RT/CT/RCT	103	75,4	9,8
	keine Therapie/k.A.	67	36,0	3,9

Betrachtet man die unterschiedlichen Therapieschemata getrennt für UICC-Stadium II und UICC-Stadium III, so erkennt man einige Unterschiede im Logrank-Test.

Leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ergibt sowohl in UICC-Stadium II, als auch in UICC-Stadium III, gegenüber allen anderen Therapien ein signifikant besseres Überleben. Dieses ist gegenüber alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) und fehlender Therapie(-angabe) jeweils hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und gegenüber dem ausschließlich adjuvanten Schema (adj. RT/CT/RCT) auf 5%-Niveau signifikant (II:  $p = 0,011$ ; III:  $p = 0,033$ ). Eine alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) gegenüber einer alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT), ergibt in UICC-Stadium II keinen Unterschied ( $p = 0,260$ ). In UICC-Stadium III ist die adjuvante Therapie grenzwertig nicht signifikant besser, gegenüber alleiniger neoadjuvanter Therapie mit  $p = 0,051$ . Bei den Patienten ohne Therapie/ohne Angabe ergibt sich in UICC-Stadium II ein anderes Bild im Logrank-Test, als in UICC-Stadium III. In Stadium II erweist sich die komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) als hochsignifikant besser ( $p < 0,001$ ) und die alleinige neoadjuvante (neoadj. RT/RCT), beziehungsweise adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT) als signifikant besser ( $p = 0,32$  für neoadj. RT/RCT und  $p = 0,002$  für adj. RT/CT/RCT) gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe. In UICC-Stadium III hingegen, sind alle anderen Therapieschemata gegenüber keiner Therapie/k.A. auf hochsignifikantem Niveau ( $p < 0,001$ ) überlegen (s. Abb. 53 und 54).



**Abbildung 53: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata**



**Abbildung 54: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung**



#### 4.4.1.2 Rezidivraten

Anschließend an die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten sollen im Folgenden die Rezidivhäufigkeiten untersucht werden. Im gesamten untersuchten Kollektiv der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992) traten im betrachteten Zeitraum (Cut-Off-Datum 31.12.2012) 133 Rezidive auf. Die Anzahl an lokoregionären Rezidiven beträgt 40 und für Fernmetastasenrezidive liegt die Anzahl der Ereignisse bei 111. Bei 18 Patienten liegen sowohl lokoregionäre als auch Fernmetastasenrezidive vor.

Die kumulative 5-Jahresrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, im mittleren/unteren Drittel, beträgt für alle Rezidive 18,5%, für lokoregionäre Rezidive 6,0% und für Fernmetastasenrezidive 15,7%. Man kann im betrachteten Patientenkollektiv erkennen, dass nach etwa fünf bis sechs Jahren Follow-Up-Zeit keine Rezidive mehr auftreten und somit nach diesem Zeitraum die Patienten hinsichtlich der kumulierten Rezidivrate weitaus stabil sind. Im vorliegenden Datensatz traten später als fünf Jahre nach Diagnose noch insgesamt drei Rezidive auf, nämlich ein lokoregionäres Rezidiv und zwei Fernmetastasenrezidive. Die kumulierten Rezidivraten sind in den Abbildungen 55-57 grafisch dargestellt.

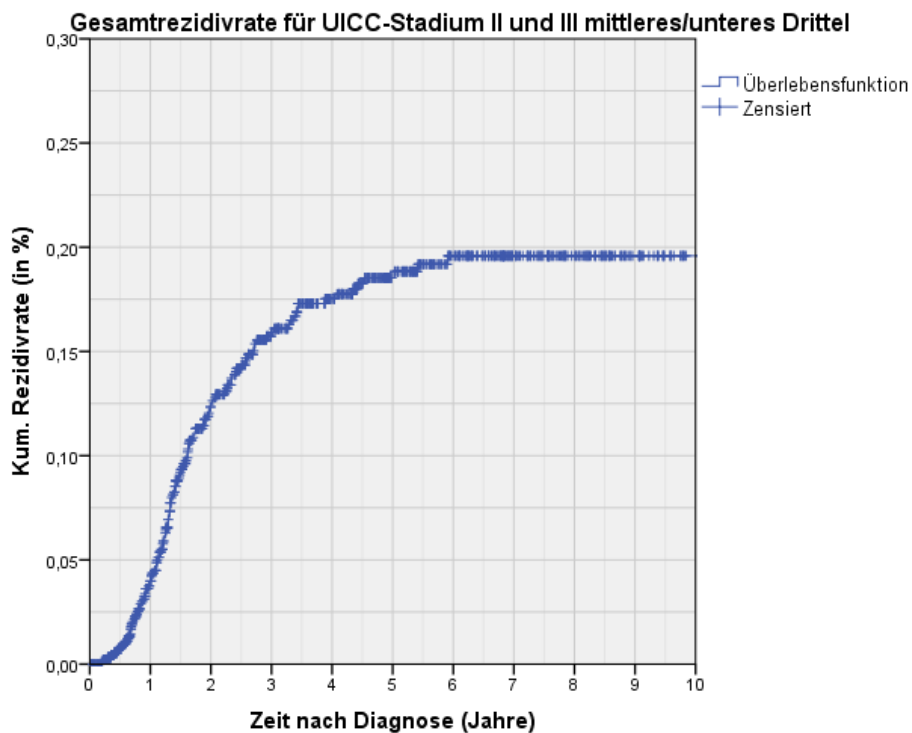
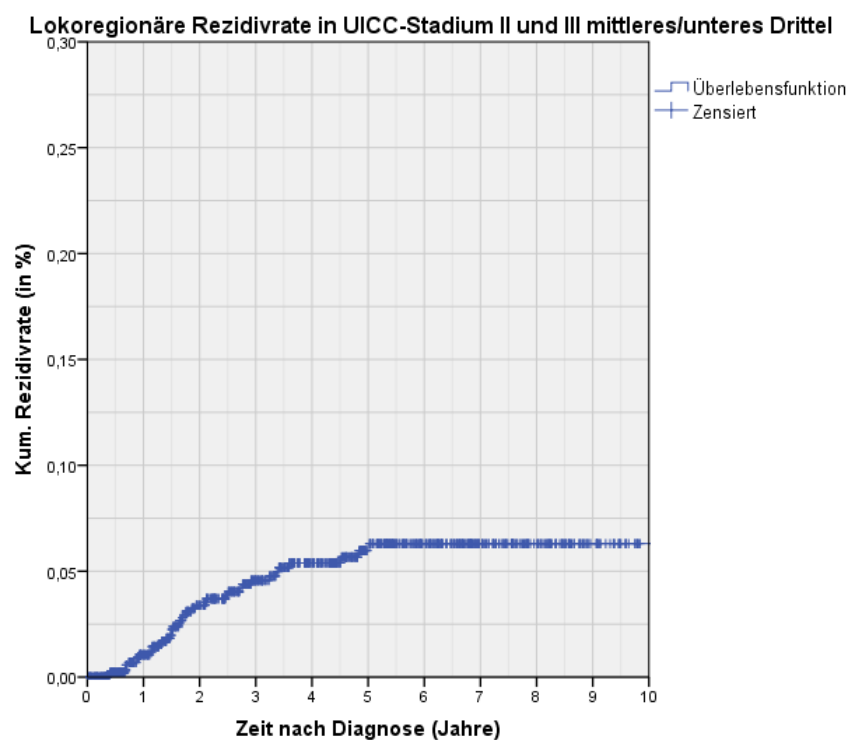
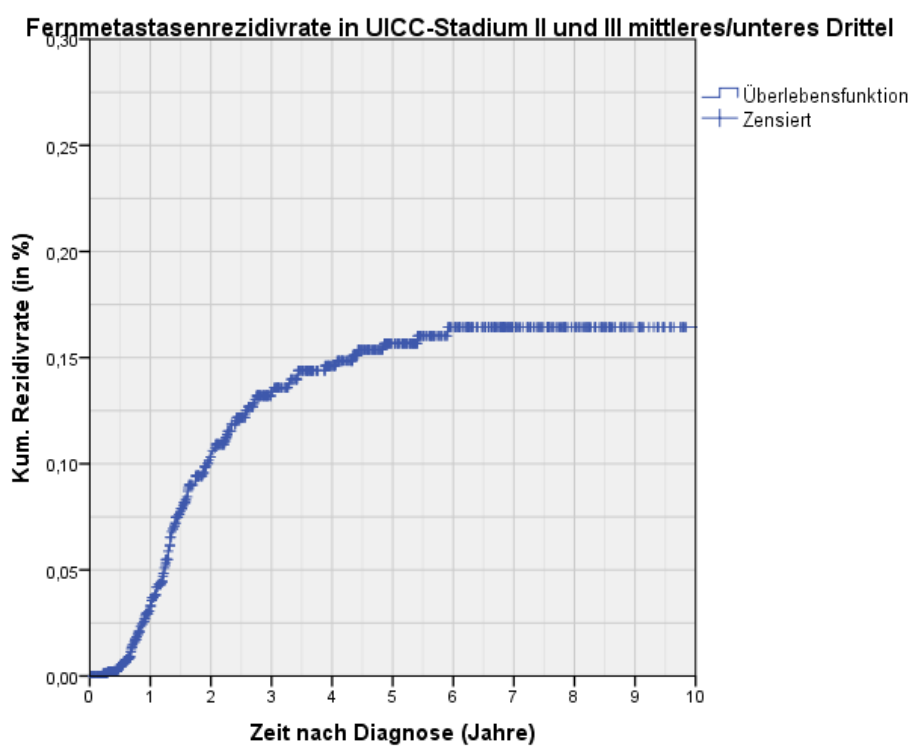


Abbildung 55: Kumulierte Gesamtrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)



**Abbildung 56: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**



**Abbildung 57: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

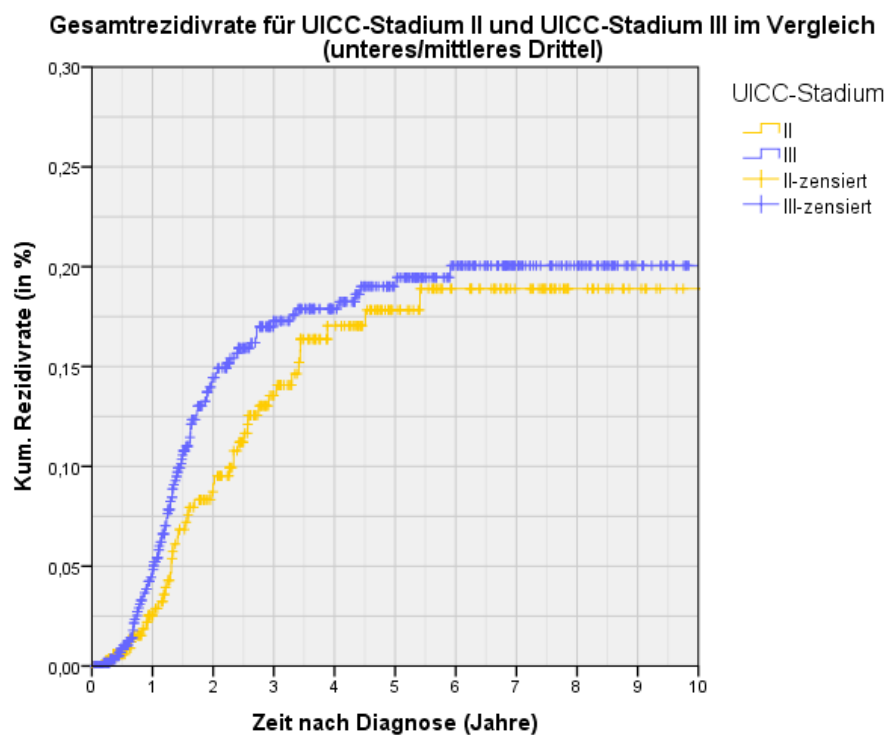
#### 4.4.1.2.1 Rezidivrate nach UICC-Stadium

Für UICC-Stadium II und III im Vergleich, ergibt sich eine kumulative 5-Jahres-Gesamtrezidivrate von 17,8% (UICC-Stadium II) und 19,0% (UICC-Stadium III). Nur für lokoregionäre Rezidive betragen die 5-Jahreshäufigkeiten 5,0% (UICC-Stadium II) und 6,6% (UICC-Stadium III). Betrachtet man nur die Fernmetastasen, so liegen die 5-Jahres-Rezidivraten für UICC-Stadium II bei 15,1% und für UICC-Stadium III bei 16,1%. Zwischen beiden UICC-Stadien ergibt sich im Logrank-Test sowohl hinsichtlich der Gesamtrezidivrate ( $p=0,327$ ), als auch bezüglich der lokoregionären Rezidivrate ( $p=0,219$ ) und der Fernmetastasenrezidive ( $p=0,393$ ) kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 41).

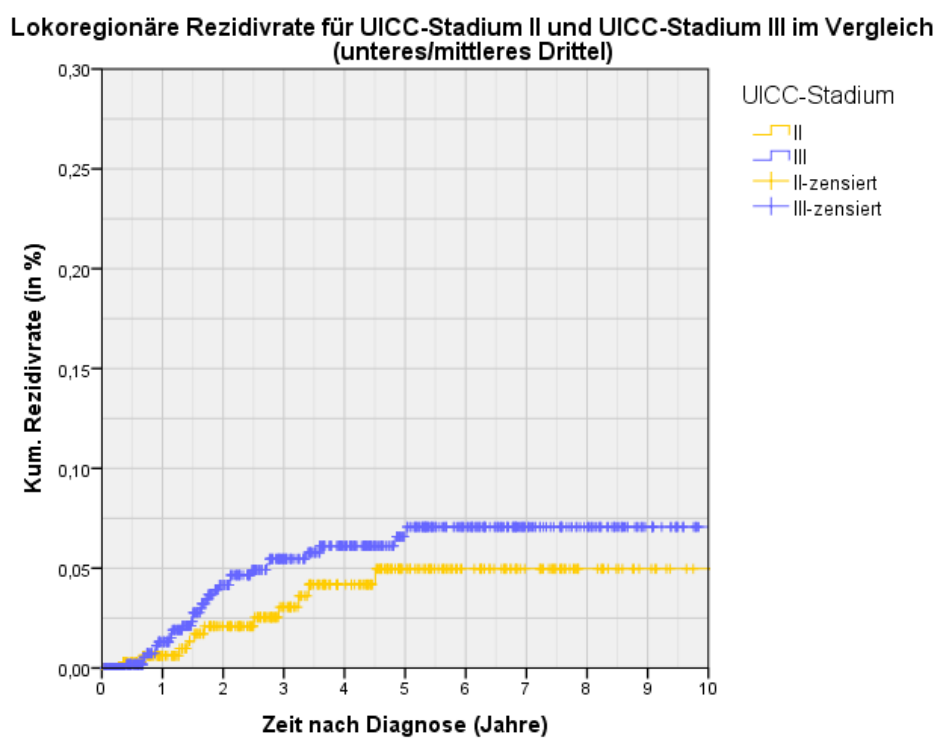
**Tabelle 41: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die Gesamtrezidive, lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlel (n=992) aufgliedert nach UICC-Stadium: Anzahl an Patienten (n) und 5-Jahresrezidivrate (in %)**

UICC-Stadium	Rezidive	Anzahl an Patienten (n)	5-Jahres-rezidivrate (in %)
<b>II (n=362)</b>	Gesamt	44	17,8
	Lokoregionär	11	5,0
	Fernmetastasen	37	15,1
<b>III (n=630)</b>	Gesamt	89	19,0
	Lokoregionär	29	6,6
	Fernmetastasen	74	16,1

Beim Vergleich der jeweiligen Rezidivkurven für UICC-Stadium II und III in den Diagrammen, erkennt man einen steileren Kurvenanstieg in UICC-Stadium III, gegenüber UICC-Stadium II. Die Rezidive traten in diesem höheren Stadium somit früher auf, die Rezidivrate gleicht sich dann jedoch im Zeitverlauf nach Diagnose an die Rezidivrate des UICC-Stadiums II an (s. Abb. 58,59 und 60).



**Abbildung 58: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektum-drittel im Vergleich (n=992)**



**Abbildung 59: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektum-drittel im Vergleich (n=992)**

Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und UICC-Stadium III im Vergleich  
(unteres/mittleres Drittel)

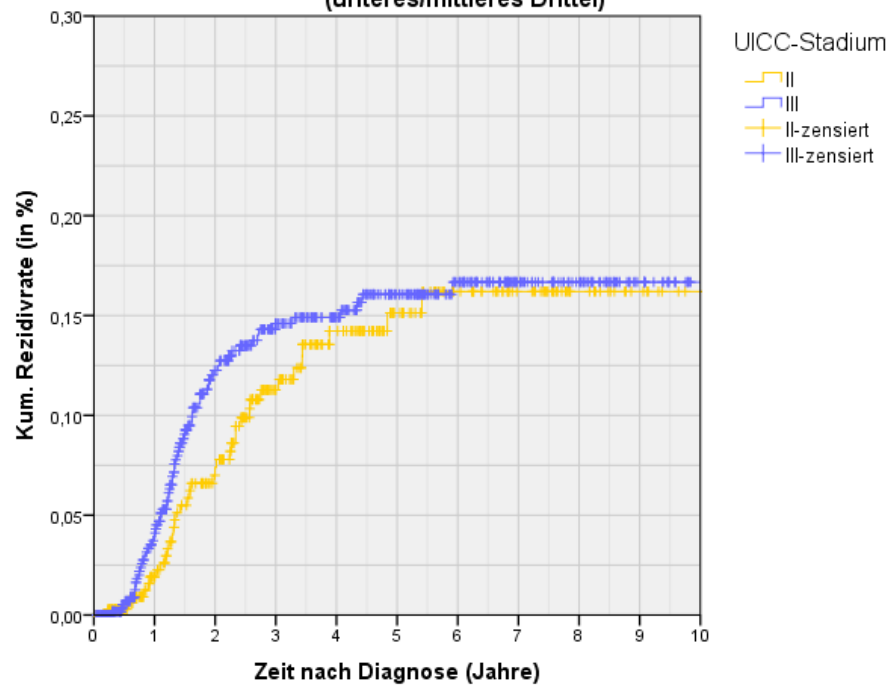


Abbildung 60: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Vergleich (n=992)

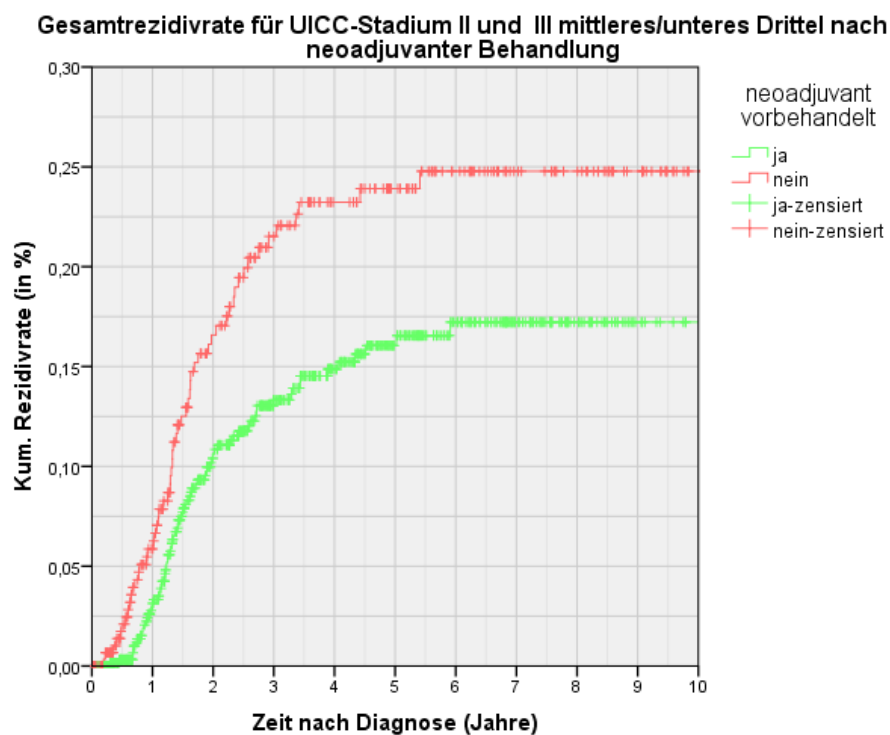
#### 4.4.1.2.2 Rezidivraten nach neoadjuvanter Behandlung

Betrachtet man die Rezidivhäufigkeiten nach neoadjuvanter Behandlung, so erkennt man im vorliegenden Patientenkollektiv bei neoadjuvant behandelten Patienten eine 5-Jahres-Gesamtrezidivrate von 16,4% und bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten von 23,9%. Die entsprechenden Werte nur für lokoregionäre Rezidive belaufen sich auf 4,6%, beziehungsweise 10,9%. Betrachtet man nur die Fernmetastasen, so liegt die 5-Jahresrezidivrate bei neoadjuvanter Behandlung bei 14,9% und bei Patienten ohne neoadjuvante Behandlung bei 17,4% (s. Tab. 42). Die kumulierten Rezidivraten nach neoadjuvanter Behandlung sind in den Abbildungen 61-63 grafisch dargestellt.

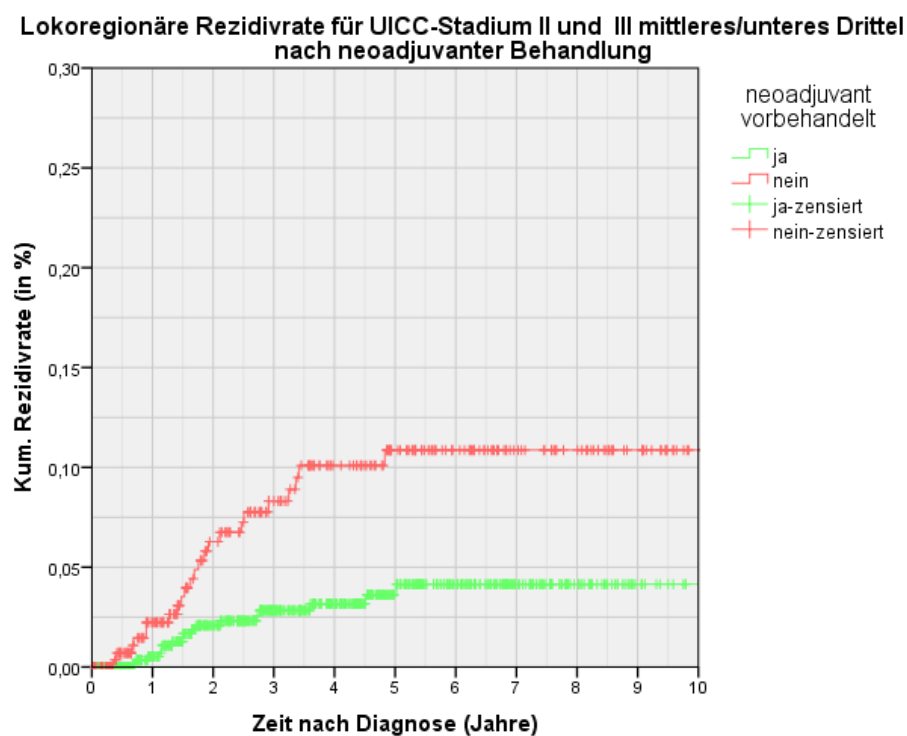
Im Logrank-Test erweist sich der Unterschied für die Gesamtrezidivrate zwischen beiden Gruppen als signifikant ( $p=0,005$ ), für lokoregionäre Rezidive als hochsignifikant ( $p<0,001$ ) und für Fernmetastasenrezidive ergibt sich kein Unterschied ( $p=0,206$ ) zwischen neoadjuvant behandelten Patienten und Patienten ohne neoadjuvante Behandlung.

**Tabelle 42: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die Gesamtrezidive, lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive aufgegliedert nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an Patienten (n) und 5-Jahresrezidivrate (in %)**

neoadjuvante Therapie	Rezidive	Anzahl an Rezidiven (n)	5-Jahres- rezidivrate (in %)
<b>ja (n=679)</b>	Gesamt	77	16,4
	Lokoregionär	17	4,6
	Fernmetastasen	70	14,9
<b>nein (n=313)</b>	Gesamt	56	23,9
	Lokoregionär	23	10,9
	Fernmetastasen	41	17,4



**Abbildung 61: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**



**Abbildung 62: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**

Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel  
nach neoadjuvanter Behandlung

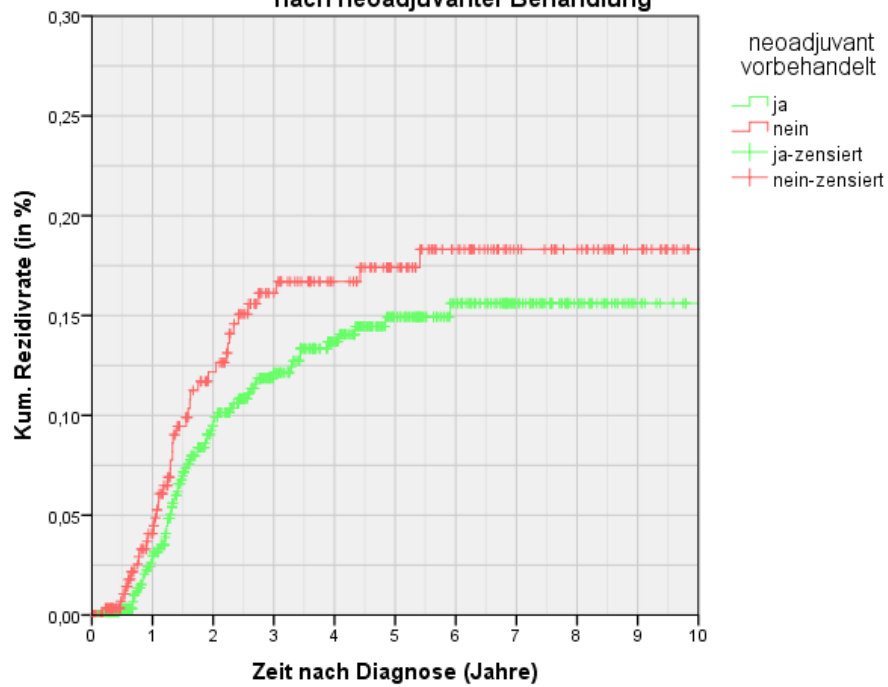


Abbildung 63: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung



#### 4.4.1.2.3 Rezidivraten nach Therapieschemata

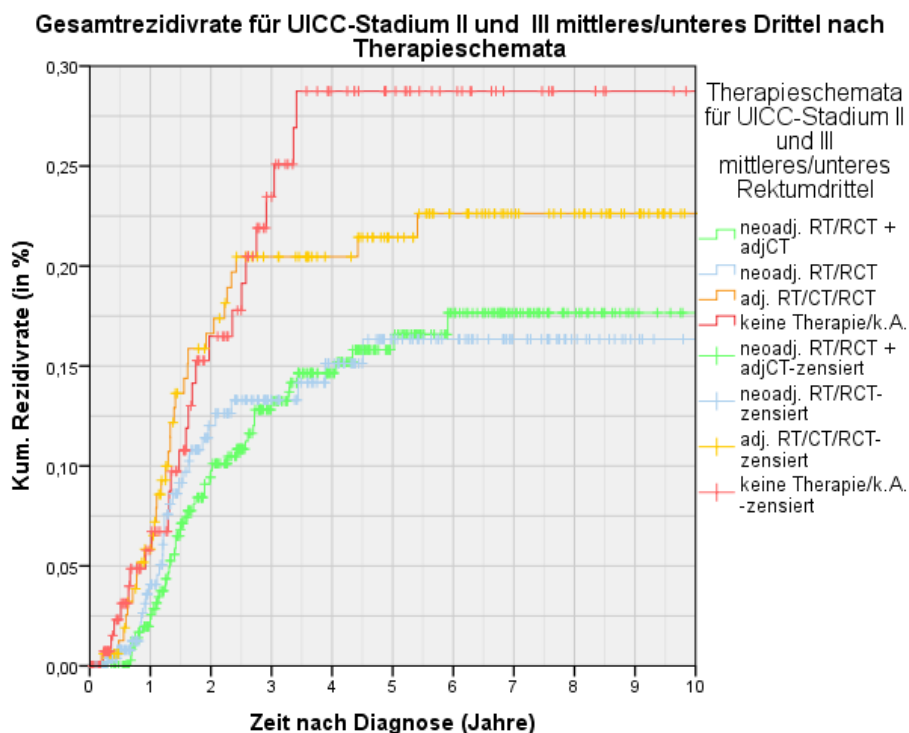
Unterteilt man die Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschemata, so lässt sich für die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) eine 5-Jahresgesamtrezidivrate von 15,8% erkennen. Wurden die Patienten nur neoadjuvant behandelt (neoadj. RT/RCT), so beläuft sich diese Rate auf 16,3% und bei alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) auf 21,4%. Für Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, beträgt die 5-Jahresrezidivrate 28,7% (s. Tab. 43).

Für Patienten ohne perioperative Therapie ergibt sich somit im vorliegenden Kollektiv die höchste Gesamtrezidivhäufigkeit.

Vergleicht man die vier Therapieschemata im Logranktest auf Unterschiede in der Gesamtrezidivrate, so ergibt sich zwischen kompletter perioperativer Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) ( $p=0,826$ ) kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtrezidivrate. Gegenüber der alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) ist der Unterschied grenzwertig nicht signifikant ( $p=0,074$ ) und gegenüber keiner Therapie, oder keiner Angabe, unterscheidet sich die komplette perioperative Therapie im Logrank-Test auf 5%-Signifikanzniveau ( $p=0,009$ ). Vergleicht man das alleinige neoadjuvante Therapieschema (neoadj. RT/RCT) mit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT), so ist kein Unterschied zu vermerken ( $p=0,128$ ). Die alleinige neoadjuvante Therapie ist der Gruppe ohne Therapie signifikant überlegen ( $p=0,033$ ), die alleinige adjuvante Therapie hingegen nicht ( $p=0,508$ ). Eine grafische Darstellung der kumulierten Gesamtrezidivraten nach Therapieschemata findet sich mit Abbildung 64.

**Tabelle 43: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierte Gesamtrezidivrate nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl der Rezidive (n) und kumulierte 5-Jahresgesamtrezidivrate (in %)**

Gesamtrezidive	Anzahl an Patienten (n)	Anzahl der Rezidive	Kumuliertes 5-Jahres-Gesamtrezidivrate (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	48	15,8
neoadj. RT/RCT	286	29	16,3
adj. RT/CT/RCT	163	31	21,4
keine Therapie/k.A.	151	25	28,7



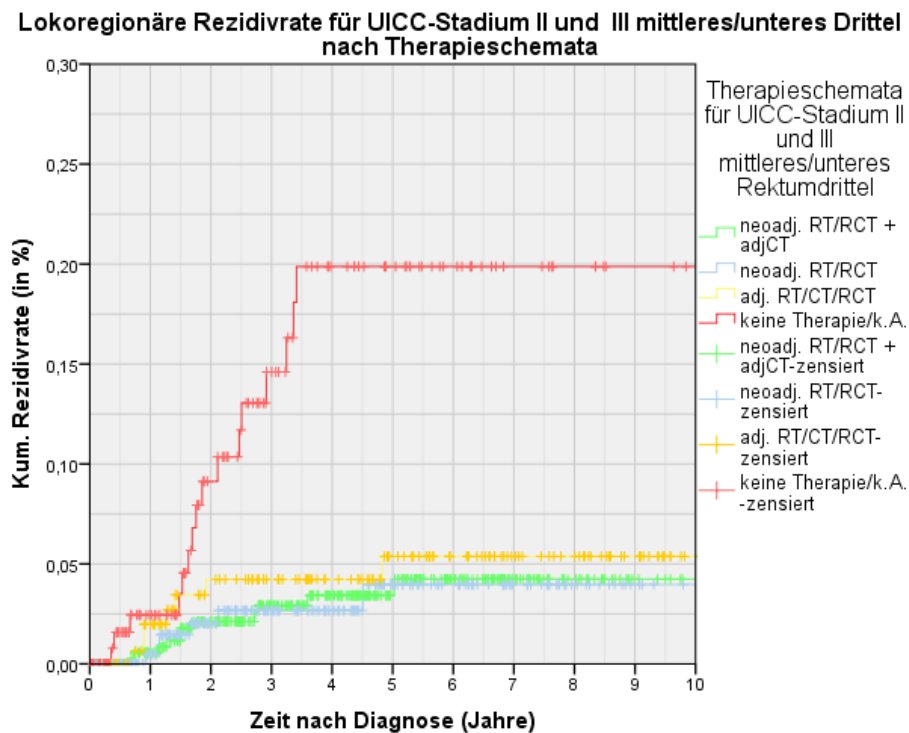
**Abbildung 64: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**

Die lokoregionäre 5-Jahresrezidivrate beträgt für die komplette perioperative Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) 3,4% und für die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) 4,0%. Bei ausschließlich adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) beläuft sich die Rate lokoregionärer Rezidive auf 5,4% und für Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu, liegt sie bei 19,9% (s. Tab. 44).

Im paarweisen Vergleich der lokoregionären Rezidivraten der unterschiedlichen Therapieschemata im Logranktest, erkennt man keinen Unterschied zwischen Patienten mit leitliniengerechter Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) ( $p=0,928$ ). Der Unterschied zwischen neoadjuvant behandelten Patienten (unabhängig von einer adjuvanten Nachbehandlung) und Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie ist ebenfalls jeweils nicht signifikant ( $p=0,481$  für neoadj. RT/RCT + adj. CT, beziehungsweise  $p=0,463$  für neoadj. RT/RCT). Vergleicht man Patienten ohne Therapie/ohne Angabe mit neoadjuvant behandelten Patienten, so ist der Unterschied jeweils hochsignifikant ( $p<0,001$ ), sowie gegenüber adj. RT/CT/RCT auf 5%-Signifikanzniveau signifikant ( $p=0,002$ ). Die kumulierten lokoregionären Rezidivraten nach perioperativen Therapieschemata sind in Abbildung 65 dargestellt.

**Tabelle 44: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierten lokoregionären Rezidivraten nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an lokoregionären Rezidiven (n) und kumulierte 5-Jahresrate für lokoregionäre Rezidive**

Lokoregionäre Rezidive	Anzahl an Patienten (n)	Anzahl der lokoregionären Rezidive	Kumulierte 5-Jahresrate für lokoregionäre Rezidive (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	11	3,4
neoadj. RT/RCT	286	6	4,0
adj RT/CT/RCT	163	7	5,4
keine Therapie/k.A.	151	16	19,9



**Abbildung 65: Kumulierte Lokoregionärrezidivraten für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**

Bei alleiniger Analyse der 5-Jahresrezidivraten für Fernmetastasen, ergibt sich für die neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie mit adjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ein Anteil von 14,8% und für die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) ein Anteil von 15,0%. Bei alleiniger adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) liegt die 5-Jahresrezidivrate für Fernmetastasen bei 20,4% und für Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, bei 13,1%. Bei dieser Betrachtung erkennt man einen nicht signifikant erhöhten

Anteil an Rezidiven bei adjuvant therapierten Patienten, gegenüber allen anderen Therapiegruppen (s. Tab. 45).

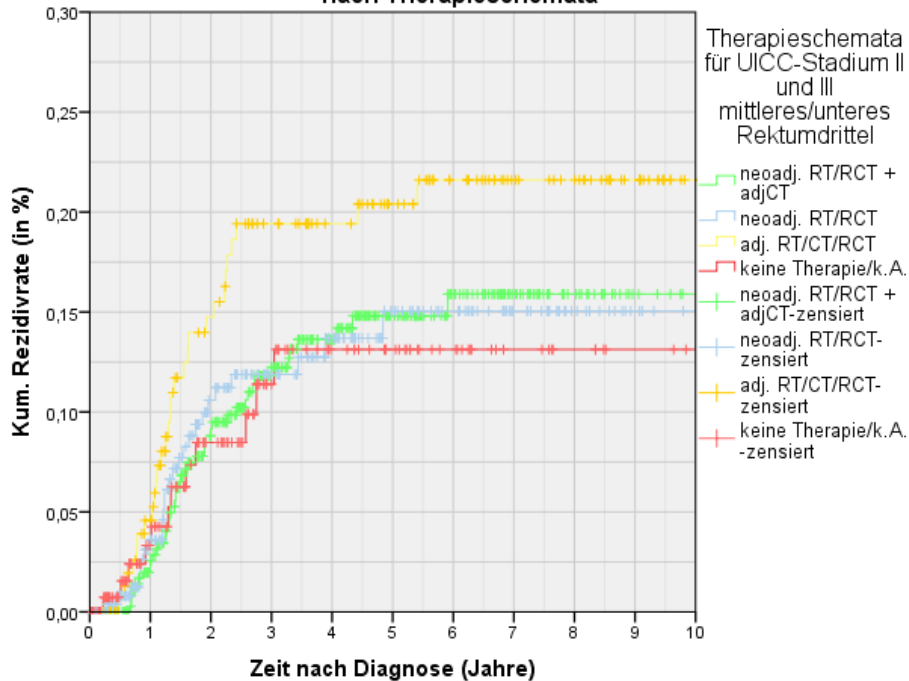
Im paarweisen Vergleich mittels Logrank-Test besteht bei leitliniengerechter Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) gegenüber der alleinigen neoadjuvanten Therapie (neoadj. RT/RCT) ( $p=0,922$ ), sowie gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe ( $p=0,827$ ), kein signifikanter Unterschied und gegenüber dem adjuvanten Schema (adj. RT/CT/RCT) ebenfalls grenzwertig signifikant nicht ( $p=0,070$ ). Der Unterschied zwischen alleiniger adjuvanter Behandlung und sowohl alleiniger neoadjuvanter Therapie ( $p=0,114$ ), als auch keiner Therapie/keiner Angabe ( $p=0,111$ ) ergibt ebenfalls keinen Unterschied im Logrank-Test. Vergleicht man die alleinige neoadjuvante Behandlung und keine Therapie/keine Angabe miteinander, so lässt sich auch hier kein signifikanter p-Wert ( $p=0,769$ ) für die 5-Jahresfernmetastasenrezidivrate erkennen.

Abbildung 66 stellt die kumulierten Fernmetastasenrezidivraten grafisch dar.

**Tabelle 45: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierten Fernmetastasenrezidivraten nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an Fernmetastasenrezidiven (n) und kumulierte 5-Jahresrate für Fernmetastasenrezidive**

Fernmetastasenrezidive	Anzahl an Patienten (n)	Anzahl der Fernmetastasen-rezidive	Kumulierte 5-Jahresrate für Fernmetastasen-rezidive (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	44	14,8
neoadj. RT/RCT	286	26	15,0
adj RT/CT/RCT	163	29	20,4
keine Therapie/k.A.	151	12	13,1

**Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel nach Therapieschemata**



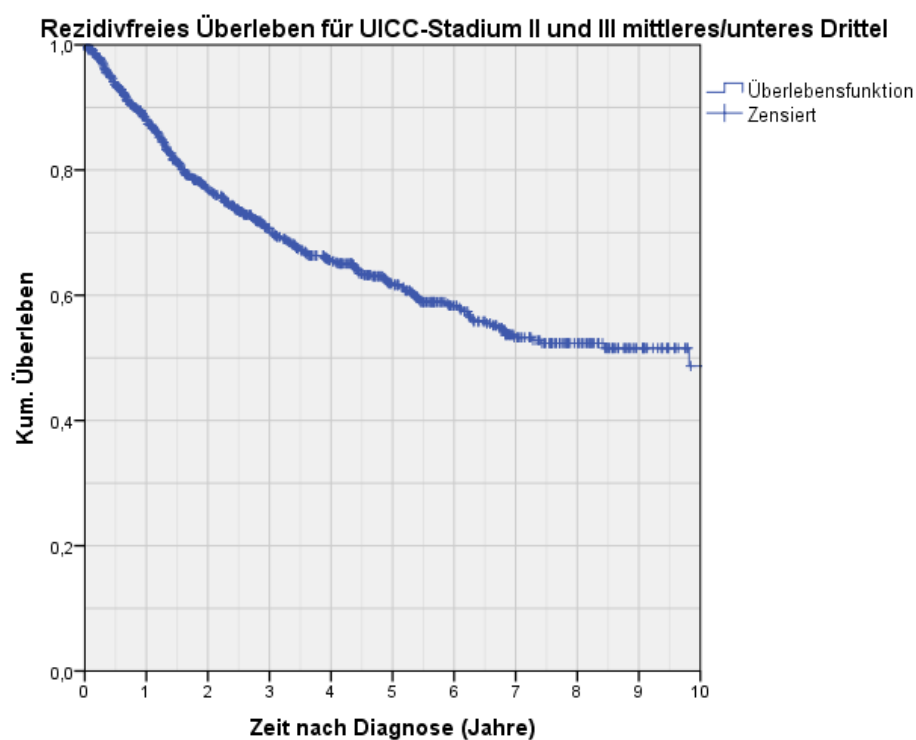
**Abbildung 66: Kumulierte Fernmetastasenrezidivraten für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**

#### 4.4.1.3 Rezidivfreies Überleben (RFS)

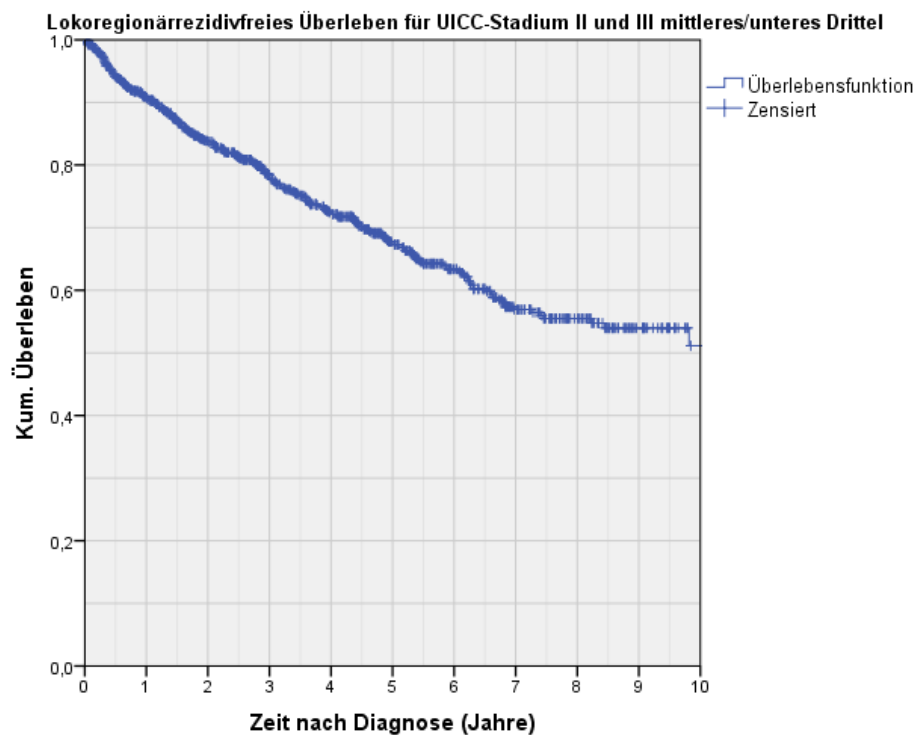
Das rezidivfreie Überleben beträgt für alle Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel nach 5 Jahren (5Y-RFS) 61,9% und nach 10 Jahren (10Y-RFS) 48,7%. Beschränkt auf die Gruppe mit lokoregionären Rezidiven ergeben sich ein rezidivfreies 5-Jahresüberleben von 67,7% und ein 10-Jahresüberleben von 51,1%. In der Gruppe mit Fernmetastasenrezidiven liegen die entsprechenden Werte bei 62,3% (5Y-RFS) beziehungsweise 48,5% (10Y-RFS). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, 9,8 Jahre nach Diagnose (s. Tab. 46). Die Überlebenskurven für das kumulierte rezidivfreie Überleben (Gesamtrezidivfreies Überleben, lokoregionärrezidivfreies Überleben, sowie fernmetastasenrezidivfreies Überleben) sind in Abbildung 67-69 dargestellt.

**Tabelle 46: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 10-Jahresrezidivfreie Überleben (10Y-RFS) (in %) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) für Gesamtrezidive, lokoregionäre Rezidive, sowie Fernmetastasenrezidive**

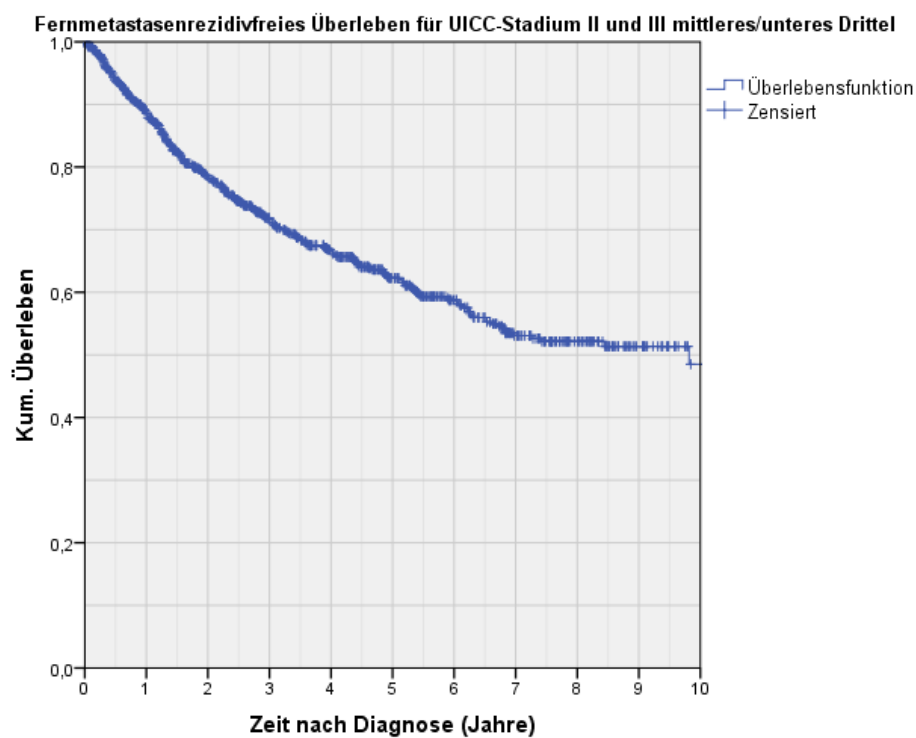
	5Y-RFS (in %)	10Y-RFS (in %)
<b>Gesamtrezidive</b>	61,9	48,7
<b>lokoregionäre Rezidive</b>	67,7	51,1
<b>Fernmetastasenrezidive</b>	62,3	48,5



**Abbildung 67: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**



**Abbildung 68: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**



**Abbildung 69: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

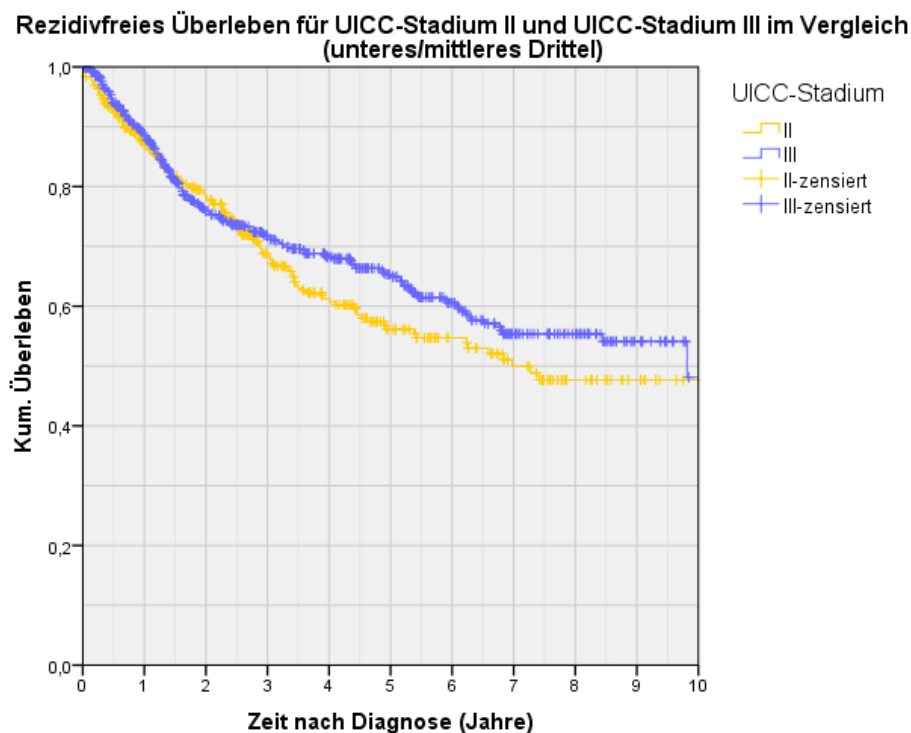
#### 4.4.1.3.1 Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium

Die 5-Jahresüberlebensrate für das rezidivfreie Überleben beträgt im untersuchten Patientenkollektiv von Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II oder III, im mittleren/unteren Rektumdrittel, bei UICC-Stadium II 56,1% (8Y-RFS: 47,7%) und bei UICC-Stadium III 65,3% (8Y-RFS: 55,4%). Die beiden Stadien unterscheiden sich im Logrank-Test nicht auf 5%-Signifikanzniveau ( $p=0,210$ ).

Für lokoregionäre Rezidive erhält man 5-Jahresrezidivfreie Überlebenszeiten von 62,6% in UICC-Stadium II und 70,8% in UICC-Stadium III ( $p=0,092$ ). Entsprechende 5-Jahresüberlebenszeiten für Fernmetastasen ergeben Werte von 57,4% (UICC-Stadium II) und 65,1% (UICC-Stadium III), mit einem  $p$ -Wert von 0,229 im Logrank-Test.

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit liegt im betrachteten Kollektiv (UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel,  $n=992$ ) für UICC-Stadium II bei 7,0 Jahren und für UICC-Stadium III bei 9,8 Jahren nach Diagnose.

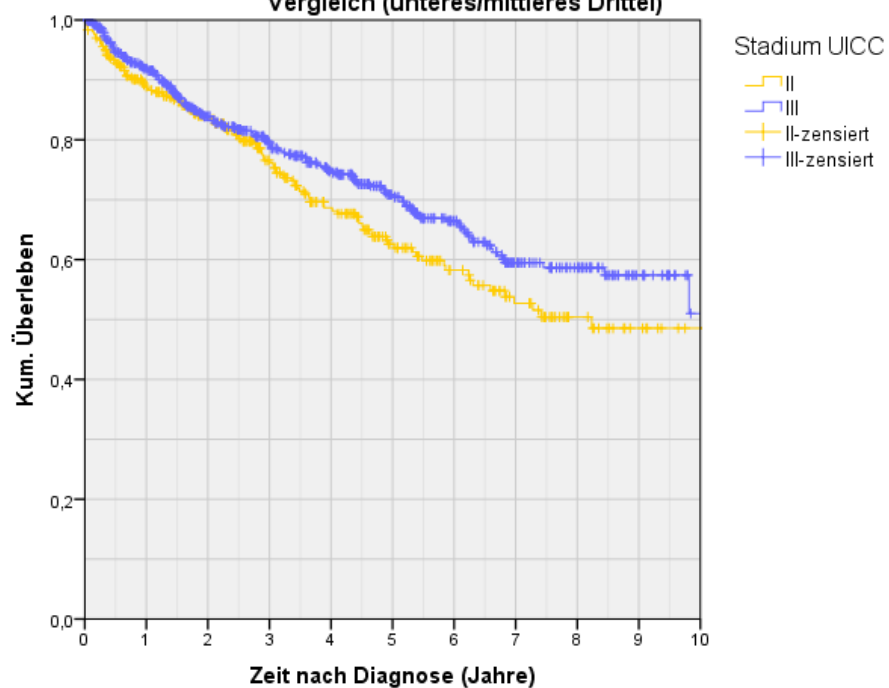
Die kumulierten rezidivfreien Überlebenskurven nach UICC-Stadium zeigen die Abbildungen 70-72 (alle Rezidive, lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasenrezidive).



**Abbildung 70: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel ( $n=992$ ) im Vergleich**

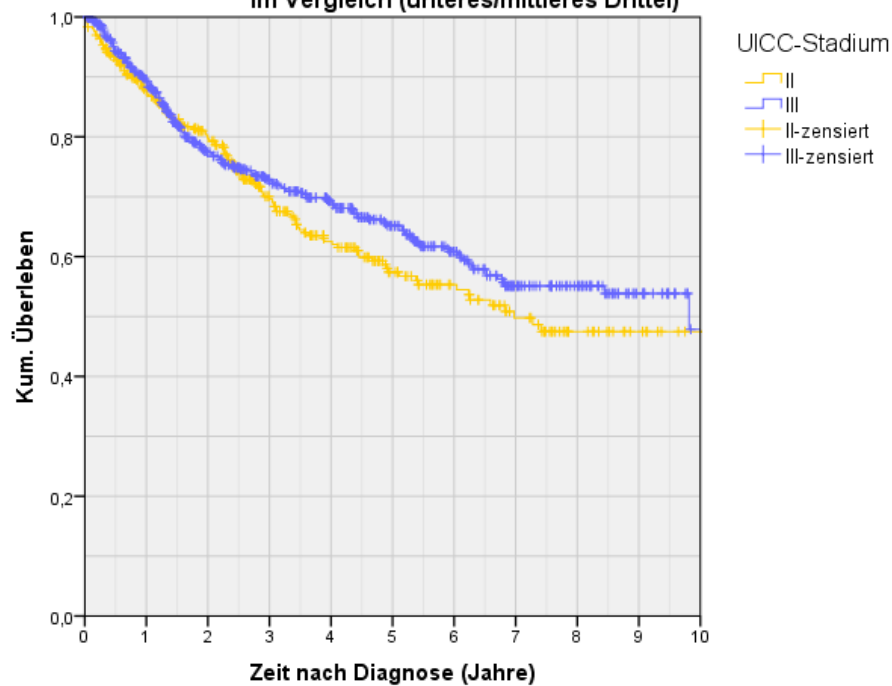


**Lokoregionärrezidivfreies Überleben für UICC-Stadium II und UICC-Stadium III im Vergleich (unteres/mittleres Drittel)**



**Abbildung 71: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Vergleich**

**Fernmetastasenrezidivfreies Überleben für UICC-Stadium II und UICC-Stadium III im Vergleich (unteres/mittleres Drittel)**



**Abbildung 72: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Vergleich**

#### 4.4.1.3.2 Rezidivfreies Überleben nach neoadjuvanter Behandlung

Im Folgenden wird das rezidivfreie Überleben, für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel, getrennt nach der Fragestellung „neoadjuvante Behandlung ja/nein“ analysiert.

Für das gesamtrezidivfreie Überleben ergeben sich für Patienten mit neoadjuvanter Behandlung 5-Jahresüberlebensraten von 68,8% (8Y-RFS: 58,6%) und für Patienten ohne neoadjuvante Behandlung 49,3% (5Y-RFS) beziehungsweise 40,9% (8Y-RFS). Im Logrank-Test ergibt sich hier ein p-Wert  $<0,001$ . Für lokoregionäre Rezidive, in gesonderter Betrachtung, ergeben sich rezidivfreie 5-Jahresüberlebensraten von 74,9% für neoadjuvant vorbehandelte Patienten (8Y-RFS: 62,9%) und 55,0% für Patienten, die keine neoadjuvante Behandlung erhielten (8Y-RFS: 43,2%) ( $p<0,001$ ). Betrachtet man ausschließlich die Fernmetastasenrezidive, so ergeben sich für die 5-Jahresüberlebensrate bei neoadjuvant behandelten Patienten 68,5% (8Y-RFS: 58,2%) und für nicht neoadjuvant Behandelte 51,0% (8Y-RFS: 41,4%). Wie bei den beiden anderen Überlebensraten ergibt sich auch für Fernmetastasenrezidive ein hochsignifikanter Unterschied ( $p<0,001$ ) hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt für Personen mit neoadjuvanter Behandlung 10,4 Jahre nach Diagnose und für Patienten ohne neoadjuvante Behandlung 4,9 Jahre. Einen Überblick über das kumulierte rezidivfreie Überleben (alle Rezidive, lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasenrezidive) erhält man mit den Abbildungen 73-75.

Rezidivfreies Überleben für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel nach neoadjuvanter Behandlung

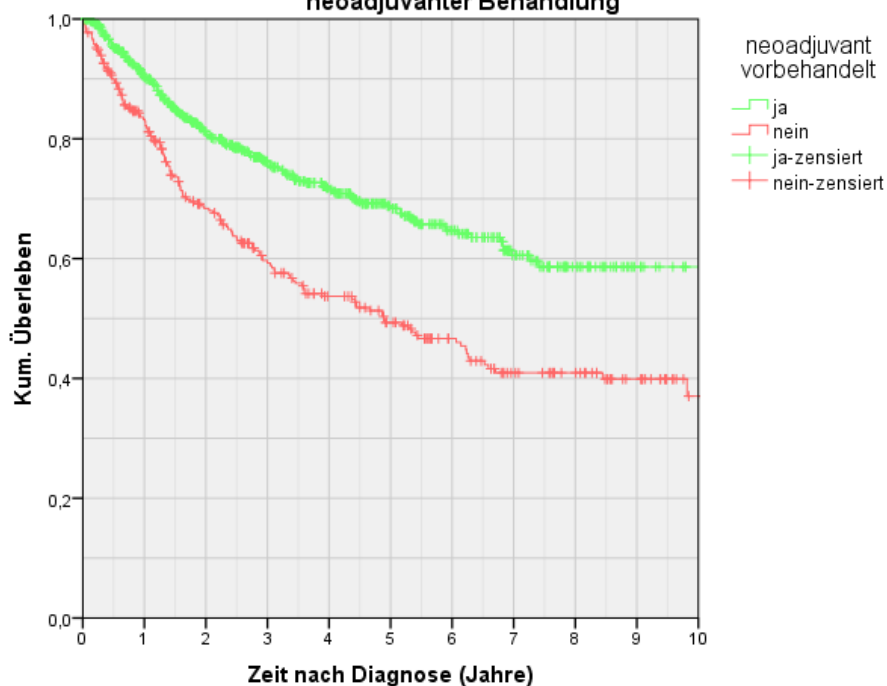
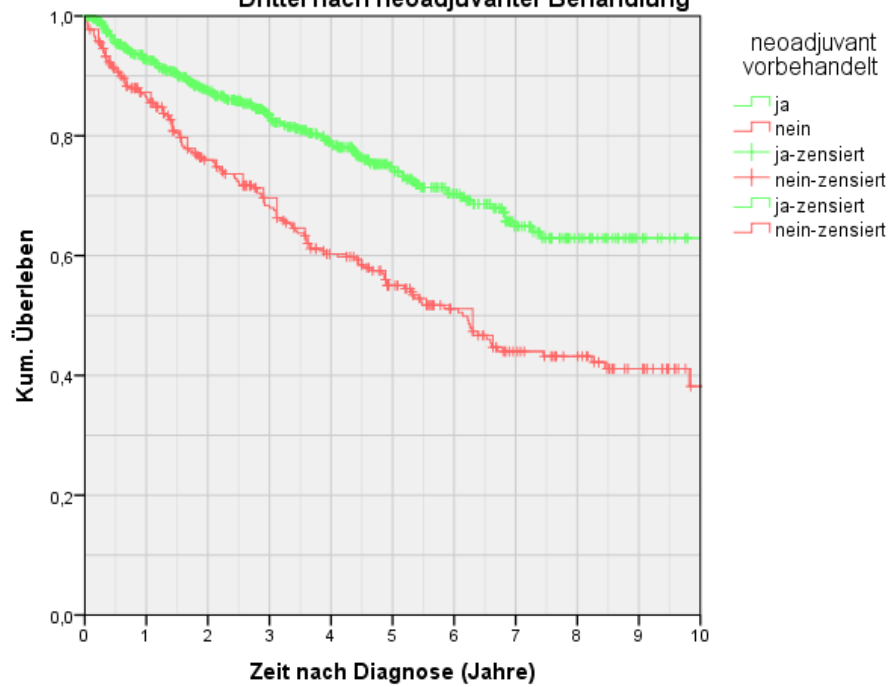
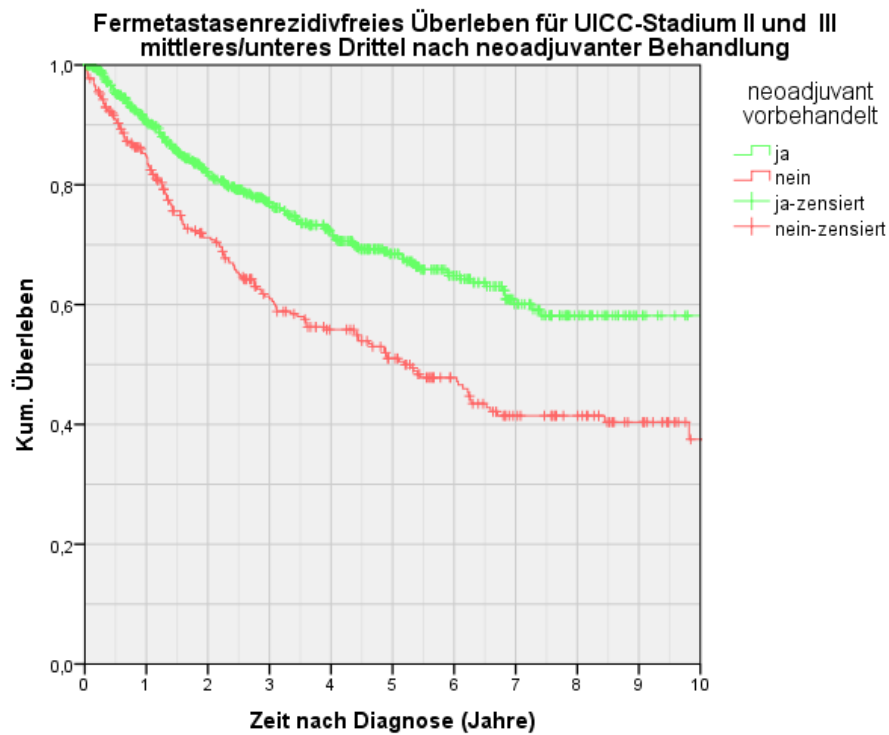


Abbildung 73: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung

**Lokoregionärrezidivfreies Überleben für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel nach neoadjuvanter Behandlung**



**Abbildung 74: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**



**Abbildung 75: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**

#### 4.4.1.3.3 Rezidivfreies Überleben nach Therapieschemata

Als abschließende Auswertung bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeiten in der Untergruppe des Patientenkollektivs UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992), sollen die verschiedenen Therapieschemata verglichen werden.

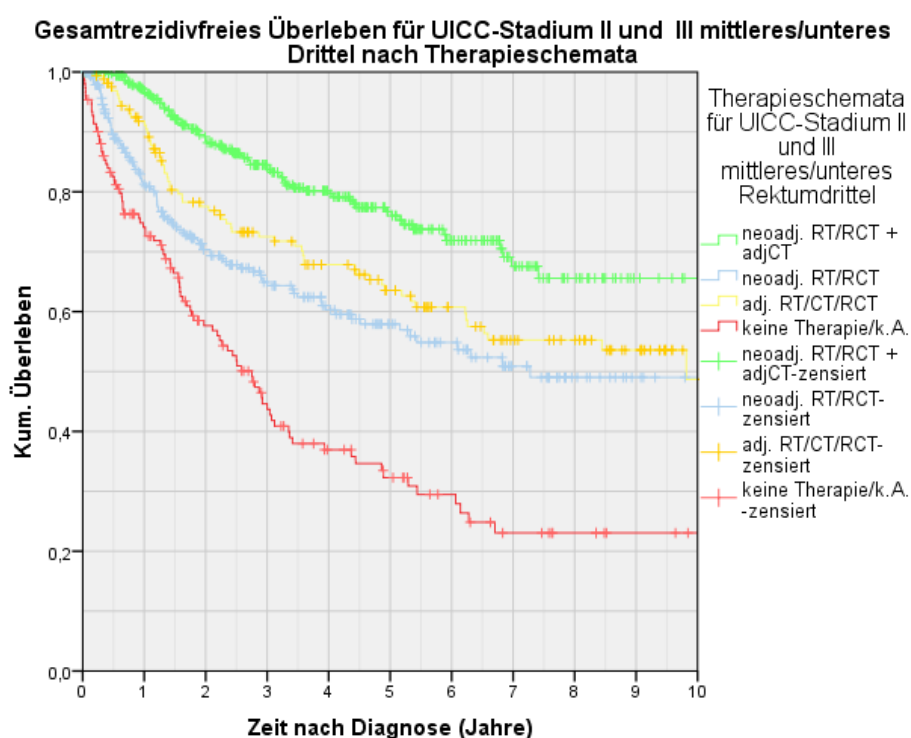
Die entsprechenden rezidivfreien 5-Jahresüberlebensraten betragen für Gesamtrezidive bei kompletter perioperativer Therapie nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) 76,7% (8Y-RFS: 65,6%), bei alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) 57,9% (8Y-RFS: 49,0%) und bei ausschließlich adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) 63,6% (8Y-RFS: 55,2%). Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, haben für die Gesamtrezidive eine 5-Jahresüberlebensrate von 32,3% (8Y-RFS: 23,1%) in der Untergruppe (s. Tab. 47).

Im Logrank-Test ergeben sich zwischen den vier Therapieschemata für das gesamtrezidivfreie Überleben die folgenden Unterschiede. Patienten mit Therapie nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) weisen gegenüber allen anderen Therapieschemata ein besseres Überleben auf, wobei dieses gegenüber alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) und keiner Therapie, oder keiner Angabe diesbezüglich, hochsignifikant ist ( $p < 0,001$ ) und im Vergleich zur ausschließlich adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) auf 5%-Signifikanzniveau signifikant ( $p = 0,003$ ). Zwischen alleiniger präoperativer neoadjuvanter Therapie und alleiniger postoperativer adjuvanter Therapie hingegen ergibt sich kein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,139, in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Beide wiederum erweisen sich als besser gegenüber keiner Therapie, oder Patienten ohne Angabe, mit jeweils  $p < 0,001$ .

Die medianen rezidivfreien Überlebenszeiten betragen für Patienten die eine komplette perioperative Therapie nach Leitlinien erhielten (neoadj. RT/RCT + adj. CT) 10,4 Jahre und für Patienten mit neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie ohne adjuvante Therapie 7,3 Jahre. Bei alleiniger adjuvanter Therapie beläuft sie sich auf 9,8 Jahre und bei Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, auf 2,8 Jahre nach Diagnose. Das kumulierte Gesamtrezidivfreie Überleben nach Therapie ist in Abbildung 76 dargestellt.

**Tabelle 47: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für Gesamtrezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Gesamtrezidive	5y-RFS (in %)	8y-RFS (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	76,7	65,6
neoadj. RT/RCT	57,9	49,0
adj RT/CT/RCT	63,6	55,2
keine Therapie/k.A.	32,3	23,1



**Abbildung 76: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**

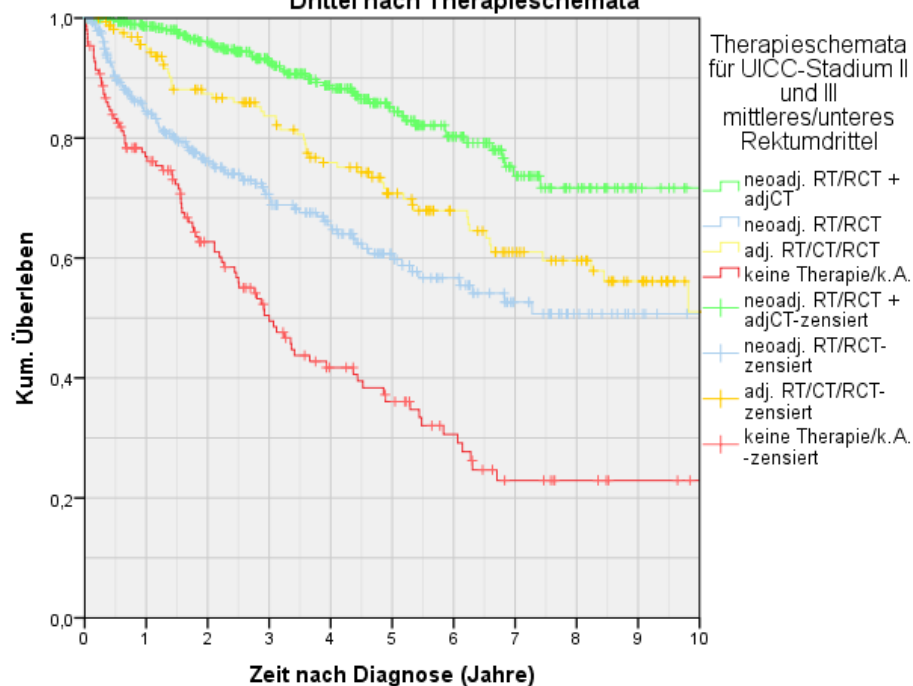
Bei Analyse ausschließlich der lokoregionären Rezidive hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate, ergeben sich für Patienten mit kompletter perioperativer Therapie nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) 85,1% (8Y-RFS: 71,7%), für die alleinige neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT) 60,7% (8Y-RFS: 50,7%) und für Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/RCT/RCT) 70,8% (8Y-RFS: 59,6%). Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, haben für die lokoregionären Rezidive, mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 36,1% (8Y-RFS: 22,9%), die niedrigsten Überlebensraten der vier Therapiegruppen (s. Tab. 48).

Beim paarweisen Vergleich der Therapieschemata, für das lokoregionärrezidivfreie Überleben im Besonderen, erkennt man auch hier, analog zum gesamtrezidivfreien Überleben, einen Unterschied zwischen neoadjuvanter Therapie mit adjuvanter Anschlussbehandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT), gegenüber allen anderen Schemata ( $p < 0,001$  für neoadj. RT/RCT bzw. keine Therapie/k.A.;  $p = 0,001$  für adj. RT/CT/RCT). Auch die alleinige prä- oder postoperative Therapie, gegenüber keiner Therapie, ergibt erneut jeweils hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) und ausschließlich adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) ergibt hier einen signifikanten Wert auf 5%-Signifikanzniveau ( $p = 0,020$ ). Die kumulierten lokoregionärrezidivfreien Überlebenskurven nach Therapieschemata sind in Abbildung 77 dargestellt.

**Tabelle 48: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für lokoregionäre Rezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Lokoregionäre Rezidive	5Y-RFS (in %)	8Y-RFS (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	85,1	71,7
neoadj. RT/RCT	60,7	50,7
adj. RT/CT/RCT	70,8	59,6
keine Therapie/k.A.	36,1	22,9

**Lokoregionärrezidivfreies Überleben für UICC-Stadium II und III mittleres/unteres Drittel nach Therapieschemata**



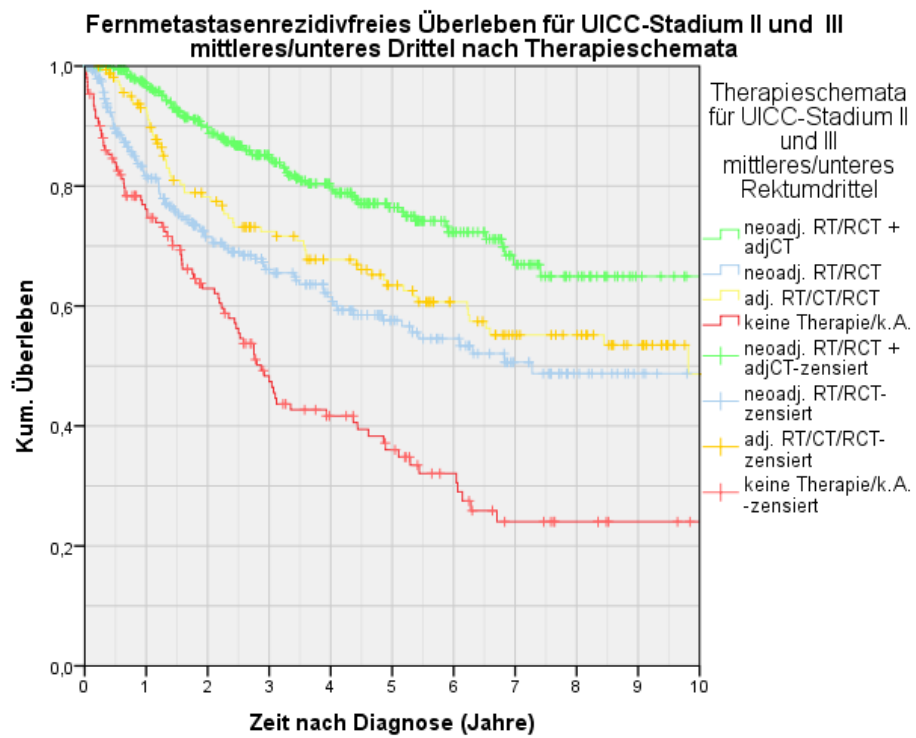
**Abbildung 77: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**

Die 5-Jahresüberlebensraten, für Fernmetastasen im Speziellen, ergeben wie bei den Gesamtrezidiven und lokoregionären Rezidiven, für komplett perioperativ behandelte Patienten (neoadj. RT/RCT + adj. CT) mit 76,4% (8Y-RFS: 64,9%) die höchsten Werte. Für die alleinige neoadjuvante Therapie beläuft sich der Wert auf 57,6% (8Y-RFS: 48,7%) und für die alleinige adjuvante Therapie auf den anteilmäßig ähnlichen Wert von 63,5% (8Y-RFS: 55,2%). Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, zeigen auch bei den Fernmetastasenrezidiven (analog zu Gesamt- und lokoregionären Rezidiven) mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 36,0% (8Y-RFS: 24,0%) die prognostisch ungünstigsten Werte (s. Tab. 49).

Die Gruppe „keine Therapie, oder keine Angabe“ lässt hinsichtlich des Überlebens gegenüber allen anderen Therapien Unterschiede erkennen ( $p < 0,001$ ). Zwischen prä- und postoperativer Therapie alleine (neoadj. RT/RCT beziehungsweise adj. RT/CT/RCT) ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,147$ ). Zwischen dem perioperativen Therapieschema nach Leitlinienempfehlungen (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und sowohl der alleinigen neoadjuvanten Therapie (neoadj. RT/RCT) ( $p < 0,001$ ), als auch der ausschließlich adjuvanten Behandlung (adj. RT/RCT) ( $p = 0,003$ ), ist für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben ein Unterschied zu erkennen. Das kumulierte fernmetastasenrezidivfreie Überleben nach den vier Therapieschemata ist in Abbildung 78 dargestellt.

**Tabelle 49: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für Fernmetastasenrezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Fernmetastasenrezidive	5Y-RFS (in %)	8Y-RFS (in %)
neoadj. RT/RCT + adj. CT	76,4	64,9
neoadj. RT/RCT	57,6	48,7
adj RT/CT/RCT	63,5	55,2
keine Therapie/k.A.	36,0	24,0



**Abbildung 78: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata**



#### 4.4.1.4 Zusammenschau der Überlebens- und Rezidivhäufigkeiten

In der folgenden Aufstellung (Tabelle 50) werden die Ergebnisse der Überlebens- und Rezidivraten zusammenfassend dargestellt, sowohl aufgegliedert nach UICC-Stadium II und III, als auch aufgeteilt nach der neoadjuvanten Behandlung und den vier verschiedenen Therapieschemata.

**Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer zu Überlebens- und Rezidivhäufigkeiten (medianes Überleben, 5-Jahresüberleben [5Y-OAS], Gesamtrezidive, lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasenrezidive und rezidivfreies Überleben) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach UICC-Stadium, neoadjuvanter Behandlung und durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)**

	medianes Überleben (Jahre)	5Y-OAS (%)	Gesamtrezidive		lokoregionäre Rezidive		Fernmetastasenrezidive		medianes rezidivfreies Überleben
			5-Jahresrate (%)	5y-RFS (%)	5-Jahresrate (%)	5y-RFS (%)	5-Jahresrate (%)	5y-RFS (%)	
<b>UICC-Stadium II/III</b>	10,3	68,7	18,5	61,9	6,0	67,7	15,7	62,3	9,8
<b>UICC-Stadium II</b>	8,2	64,0	17,8	56,1	5,0	62,6	15,1	57,4	7,0
<b>UICC-Stadium III</b>	10,3	71,2	19,0	65,3	6,6	70,8	16,1	65,1	9,8
<b>neoadj. behandelt</b>	10,4	74,9	16,4	68,8	4,6	74,9	14,9	68,5	10,4
<b>nicht neoadj. behandelt</b>	6,2	57,7	23,9	49,3	10,9	55,0	17,4	51,0	4,9
<b>neoadj. RT/RCT + adj. CT</b>	10,4	84,5	15,8	76,7	3,4	85,1	14,8	76,4	10,4
<b>neoadj. RT/RCT</b>	.	61,7	16,3	57,9	4,0	60,7	15,0	57,6	7,3
<b>adj. RT/CT/RCT</b>	10,3	72,1	21,4	63,6	5,4	70,8	20,4	63,5	9,8
<b>keine Therapie/k.A.</b>	3,7	40,4	28,7	32,3	19,9	36,1	13,1	36,0	2,8

## 4.4.2 Überlebensanalysen mit Cox-Regression

### 4.4.2.1 Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Behandlung

Bereits in den vorherigen Auswertungen wurde, mittels Kaplan-Meier-Kurven, der Überlebensvorteil neoadjuvant behandelter Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel, gegenüber nicht neoadjuvant behandelten Patienten desselben Stadiums dargestellt. Im Folgenden soll dieser Unterschied mittels uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse gesichert und quantifiziert werden. In die multivariable Analyse werden verschiedene biologische und therapeutische Faktoren einbezogen, die bereits im Kapitel 4.3 „Klinische und pathologische Einflussfaktoren auf die Therapie bei UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel“ als Variablen mit therapie- und überlebensbeeinflussender Relevanz beschrieben wurden.

#### Univariable Analyse

Die univariable Analyse der Gruppe von 992 Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, ergibt hinsichtlich der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie einen hochsignifikanten Überlebensvorteil neoadjuvant behandelter Patienten (n=679) gegenüber nicht neoadjuvant behandelten Patienten (n=313), mit einem p-Wert <0,001. Die Hazard-Ratio (HR), als Maß für das relative Risiko zu versterben im Vergleich zweier Gruppen, ergibt einen Wert von 0,527. Nicht neoadjuvant behandelte Patienten haben somit ein fast doppelt so großes Risiko zu versterben, gegenüber neoadjuvant behandelten Patienten. Das Konfidenzintervall auf 95%-Niveau (95%-KI) liegt bei 0,416-0,667 (s. Tab. 51).

**Tabelle 51: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach neoadjuvanter Behandlung**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
neoadjuvante Therapie	nein	313	31,6	1,000	0,416-0,667	< 0,001
	ja	679	68,4	0,527		

#### Multivariable Analyse

Unter Einbezug verschiedener biologischer, prä- sowie posttherapeutischer Einflussfaktoren erhält man für die neoadjuvante Therapie eine Hazard Ratio von 0,72, bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,549-0,932. Der p-Wert liegt mit 0,013 auf signifikantem Niveau, je-

doch ist der prognostische Überlebensvorteil neoadjuvant behandelter Patienten, im Vergleich zu nicht neoadjuvant behandelten Patienten, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Faktoren geringer als in der univariablen Analyse (s. Tab. 52).

In der durchgeführten multivariablen Cox-Regressionsanalyse erweist sich das Diagnosealter als hochsignifikanter Risikofaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,001$ ). Patienten haben, mit jedem zusätzlichen Jahr des Alters bei Diagnose, eine Sterberisikoerhöhung von 5% (HR: 1,050; 95%-KI: 1,037-1,063). In weiteren Analysen ergibt sich, nur unter Einschluss des Diagnosealters als alleinigen weiteren Einflussfaktor, neben der neoadjuvanten Therapie, eine Hazard-Ratio von 0,663 für die neoadjuvant behandelten Patienten (95%-KI: 0,520-0,845). Diese liegt folglich rund zehn Prozentpunkte über der Hazard Ratio in der univariablen Cox-Regressionsanalyse.

Auch beim Einflussfaktor Rektumdrittel erkennt man für Patienten mit einem Tumor im unteren Rektumdrittel eine signifikant schlechtere Prognose, gegenüber Patienten mit einem Tumor im mittleren Drittel (HR: 1,304; 95%-KI: 1,014-1,678;  $p = 0,039$ ). Patienten mit bereichsübergreifendem Tumorbefall ergeben hingegen mit  $p = 0,271$  keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,379; 95%-KI: 0,778-2,446), im Vergleich zum Befall des mittleren Drittels.

Beim Grading schneiden Fälle mit G3/4 prognostisch schlechter ab, als G1/2 und verpassen mit  $p = 0,069$  knapp das 5%-Signifikanzniveau (HR: 1,334; 95%-KI: 0,977-1,820). Patienten bei denen keine Gradingangabe vorhanden ist ( $n = 62$ , 6,2% der Untergruppe) ergeben hier eine Hazard Ratio von 0,745 (95%-KI: 0,345-1,606;  $p = 0,452$ ) gegenüber Patienten mit G1/2, wobei man die geringe Fallzahl an GX beachten muss.

Die Anzahl entnommener Lymphknoten ist in den Leitlinien als prognostischer Faktor für Patienten mit UICC-Stadium II und III angegeben und sollte mit einer Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten ausreichend groß sein (DKG, AWMF, DKH 2014). In diesen Auswertungen erkennt man für die Anzahl entnommener Lymphknoten keinen signifikanten Überlebensvorteil. Als Referenzgruppe wurden in diesen Cox-Regressionsanalysen Patienten ohne Lymphknotenentnahme, oder ohne Angabe ( $n = 65$ , 6,6%) hierzu genommen, was prinzipiell ungünstig für das Modell ist. Weder Patienten mit weniger als 12 entnommenen Lymphknoten ( $n = 158$ , 15,9%), noch Patienten mit mindestens 12 entnommenen Lymphknoten ( $n = 769$ , 77,5%) lassen gegenüber der Referenz eine signifikant bessere Überlebensrate erkennen, mit einer Hazard Ratio von 0,917 (95%-KI: 0,515-1,633;  $p = 0,767$ ) bzw. 0,824 (95%-KI: 0,487-1,396;  $p = 0,472$ ).

Für die Lymphgefäßinvasion ergibt sich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für Patienten mit L1, gegenüber der Referenzgruppe L0 (HR: 1,330; 95%-KI: 0,943-1,877;  $p = 0,104$ ). Ein niedrigeres Risiko ergibt sich hingegen für Patienten mit LX/k.A. (HR: 0,584; 95%-KI: 0,326-1,048;  $p = 0,071$ ), im Vergleich zu Patienten ohne Lymphgefäßinvasion.

Bei der Veneninvasion erweist sich sowohl V1/2 (HR: 1,544; 95%-KI 1,011-2,357; p=0,044), als auch VX/k.A. (HR: 1,991; 95%-KI: 1,185-3,348; p=0,009) als signifikant ungünstiger hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu V0.

Auch die Residualklassifikation ist ein wichtiger Einflussfaktor für das Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Behandlung. Patienten mit R1/R2-Status haben ein fast doppelt so hohes Sterberisiko (HR: 1,864; 95%-KI: 1,203-2,888; p=0,005) gegenüber R0-Patienten. Auch Patienten mit unklarem R-Status (RX/k.A.) haben in der vorliegenden Analyse ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko gegenüber R0-resezierten Patienten (HR: 2,054; 95%-KI: 1,315-3,210), was mit einem p-Wert von 0,002 auf 5%-Niveau signifikant ist.

Für das UICC-Stadium ergibt sich kein signifikanter Einfluss auf 5%-Signifikanzniveau, wobei das UICC-Stadium III im Kollektiv günstigere Überlebensraten aufweist, als das UICC-Stadium II (HR: 0,808; 95%-KI: 0,630-1,036; p=0,093). Der Unterschied bestätigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen. Auch das Geschlecht erweist sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Behandlung in der Cox-Regressionsanalyse. Weibliche Patienten haben in der betrachteten Untergruppe eine geringfügig, aber nicht signifikant, bessere Prognose als männliche Patienten (HR: 0,874; 95%-KI: 0,676-1,130; p=0,305). Die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens nach neoadjuvanter Behandlung sind in Tabelle 52 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 52: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlet (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
neoadjuvante Therapie	nein	313	31,6	1,000	Referenz	0,013
	ja	679	68,4	0,715	0,549-0,932	
Geschlecht	männlich	655	66,0	1,000	Referenz	0,305
	weiblich	337	34,0	0,874	0,676-1,130	
Diagnosealter				1,050	1,037-1,063	< 0,001
Rektumdritlet	mittleres Dritlet	467	47,1	1,000	Referenz	0,039
	unteres Dritlet	464	46,8	1,304	1,014-1,678	
	mehrere Bereiche	61	6,1	1,379	0,778-2,446	
UICC-Stadium	II	362	36,5	1,000	Referenz	0,093
	III	630	63,5	0,808	0,630-1,036	
Grading	G1/G2	782	78,8	1,000	Referenz	0,069
	G3/4	148	14,9	1,334	0,977-1,820	
	GX	62	6,3	0,745	0,345-1,606	
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	65	6,6	1,000	Referenz	0,767
	< 12 LK	158	15,9	0,917	0,515-1,633	

	>= 12 LK	769	77,5	0,824	0,487-1,396	0,472
Lymphgefäßinvasion	L0	523	52,7	1,000	Referenz	
	L1	249	25,1	1,330	0,943-1,877	0,104
	LX/k.A.	220	22,2	0,584	0,326-1,048	0,071
Veneninvasion	V0	667	67,2	1,000	Referenz	
	V1/2	82	8,3	1,544	1,011-2,357	0,044
	VX/k.A.	243	24,5	1,991	1,185-3,348	0,009
Residualklassifikation	R0	852	85,9	1,000	Referenz	
	R1/R2	70	7,1	1,864	1,203-2,888	0,005
	RX/k.A.	70	7,1	2,054	1,315-3,210	0,002

#### 4.4.2.2 Gesamtüberleben nach Therapieschemata

Analog zur neoadjuvanten Behandlung sollen im Folgenden die bereits in den Auswertungen verwendeten vier Therapiegruppen für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht werden. Auch hier wird zunächst eine univariable Analyse durchgeführt und anschließend, unter Einschluss der bereits in 4.4.2.1 bei der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nach neoadjuvanter Therapie verwendeten Einflussfaktoren, eine multivariable Regressionsanalyse.

##### Univariable Analyse

151 Patienten (15,2%) der Untergruppe UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992) erhielten keine perioperative Therapie, oder die Angabe hierzu ist nicht vorhanden. Diese Gruppe wird im Folgenden als Referenz genommen. Eine komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) wurde bei 392 Patienten (39,5%) durchgeführt, 286 Patienten (28,8%) wurden nur neoadjuvant behandelt (neoadj. RT/RCT) und 163 Patienten (16,4%) ausschließlich adjuvant (adj. RT/CT/RCT).

In der univariablen Analyse erkennt man, dass alle durchgeführten Therapieschemata (neoadj. RT/RCT + adj. CT, neoadj. RT/RCT, adj. RT/CT/RCT) gegenüber der Gruppe ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu, ein hochsignifikant geringeres Sterberisiko mit sich bringen ( $p < 0,001$ ). Hierbei erweist sich die komplette perioperative Therapie nach Leitlinienempfehlungen (neoadj. RT/RCT + adj. CT) prognostisch am günstigsten, mit einem fast 6-fach geringeren Sterberisiko in der Cox-Regressionsanalyse (HR: 0,174; 95%-KI: 0,122-0,246). Die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) ergibt ein etwa halb so hohes Sterberisiko, gegenüber keiner Therapie (HR: 0,532; 95%-KI: 0,395-0,715) und die alleinige adjuvante

Therapie (adj. RT/CT/RCT) liegt noch knapp zwanzig Prozentpunkte darunter (HR: 0,353; 95%-KI: 0,250-0,497) (s. Tab. 53).

**Tabelle 53: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
Therapie-schema	keine Therapie/k.A.	151	15,2	1,000	Referenz	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	39,5	0,174	0,122-0,246	<0,001
	neoadj. RT/RCT	286	28,8	0,532	0,395-0,715	<0,001
	adj. RT/CT/RCT	163	16,4	0,353	0,250-0,497	<0,001

### Multivariable Analyse

In der multivariablen Analyse bleibt, unter Einschluss der neun Einflussfaktoren, nur die leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj CT) auf hochsignifikantem Niveau ( $p < 0,001$ ) überlegen, gegenüber keine Therapie/keiner Angabe, etwas abgeschwächt gegenüber den Ergebnissen der univariablen Analyse (HR: 0,312; 95%-KI: 0,209-0,467). Die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) ist mit  $p = 0,040$  auf 5%-Niveau signifikant besser, im Vergleich zu keiner Therapie/keiner Angabe (HR: 0,711; 95%-KI: 0,514-0,984) und die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) noch deutlicher (HR: 0,513; 95%-KI: 0,350-0,754;  $p = 0,001$ ) (s. Tab. 54). Die Hazard Ratios haben sich gegenüber der univariablen Analyse um jeweils rund zwanzig Prozentpunkte erhöht.

Wie bei der neoadjuvanten Therapie erkennt man auch bei dem Überleben nach Therapieschemata das Diagnosealter als hochsignifikanten Einflussfaktor (HR: 1,036; 95%-KI: 1,022-1,050;  $p < 0,001$ ). Das Geschlecht ergibt einen nicht signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nach Therapieschemata, wobei weibliche Patienten etwas bessere Überlebensraten haben (HR: 0,884; 95%-KI: 0,683-1,143;  $p = 0,348$ ).

Beim Einflussfaktor Rektumdrittel haben Patienten mit Tumoren im mittleren Drittel eine signifikant bessere Überlebensrate auf 5%-Signifikanzniveau, gegenüber Patienten mit Tumoren im unteren Drittel (HR: 1,290; 95%-KI: 1,001-1,663;  $p = 0,049$ ). Für Patienten mit bereichsübergreifenden Tumoren ergibt sich kein Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau, im Vergleich zum mittleren Drittel (HR: 1,419; 95%-KI: 0,798-2,521;  $p = 0,233$ ).

Beim Grading zeigen sich Patienten mit G3/4, wie beim Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie (4.4.2.1), gegenüber G1/2 als ungünstiger hinsichtlich des Gesamtüberlebens, mit einem etwa 1,3-fach erhöhten Sterberisiko, jedoch nicht auf 5%-Niveau signifikant (HR:

1,337; 95%-KI: 0,977- 1,829;  $p=0,070$ ). GX-Tumore ergeben hingegen etwas günstigere Werte, gegenüber G1/2 (HR: 0,836; 95%-KI: 0,388-1,800;  $p=0,647$ ).

Die Anzahl an untersuchten Lymphknoten ergibt keinen Unterschied in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nach Therapieschemata. Wurden Lymphknoten entnommen, so ist das relative Sterberisiko geringer, jedoch nicht auf 5%-Niveau signifikant. Die Differenz zwischen den beiden Hazard Ratios von Patienten mit mindestens 12 entnommenen Lymphknoten, oder aber weniger als 12 Lymphknoten, liegt bei 3,8%. Patienten mit mindestens 12 entnommenen Lymphknoten haben die bessere Prognose (HR: 0,811; 95%-KI: 0,478-1,374;  $p=0,436$ ), als Patienten mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten (HR: 0,849; 95%-KI: 0,476-1,513;  $p=0,579$ ), jeweils gegenüber der Referenzgruppe von Patienten ohne Lymphknotenentnahme.

Bei der Lymphgefäßinvasion ergibt sich ein ähnliches Bild wie beim Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie (4.4.2.1). Patienten mit Lymphgefäßinvasion (L1) haben ein höheres Sterberisiko gegenüber Patienten ohne Lymphgefäßinvasion (L0), mit einem etwa 37% höherem Sterberisiko (HR: 1,367; 95%-KI: 0,969-1,929;  $p=0,075$ ). Patienten ohne beurteilte Lymphgefäßinvasion (LX/k.A.) ergeben gegenüber L0 bessere Überlebensraten in dieser Analyse (HR: 0,571; 95%-KI: 0,317-1,029;  $p=0,062$ ).

Auch die Veneninvasion (V1/2) erweist sich prognostisch als signifikant ungünstiger, gegenüber fehlender Veneninvasion (V0) (HR: 1,631; 95%-KI: 1,069-2,488;  $p=0,023$ ). Bei der Veneninvasion sind die nicht beurteilten Patienten (VX/k.A.) mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden, als Patienten bei denen V0 diagnostiziert wurde (HR: 2,055; 95%-KI: 1,214-3,478;  $p=0,007$ ). Das Risiko ist hier mehr als doppelt so hoch und auf 5%-Niveau signifikant. Signifikante Unterschiede ergeben sich auch bei Betrachten der Residualklassifikation. Nimmt man den R0-Status als Referenz in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse, so erkennt man für R1/2-resezierte Patienten ein 1,6-fach erhöhtes Sterberisiko, gegenüber R0-Patienten (HR: 1,616; 95%-KI: 1,043-2,501;  $p=0,032$ ). Konnte der R-Status nicht beurteilt werden, oder fehlt die Angabe diesbezüglich (RX/k.A.), so ist das Sterberisiko 1,8-fach erhöht gegenüber R0-resezierten Patienten (HR: 1,818; 95%-KI: 1,157- 2,859;  $p=0,010$ ).

Das UICC-Stadium lässt in dieser Analyse erneut etwas bessere Werte für UICC-Stadium III erkennen, jedoch nicht auf 5%-Niveau signifikant, mit einem p-Wert von 0,201 (HR: 0,848; 95%-KI: 0,659-1,092). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens nach durchgeführter perioperativer Therapie findet sich in Tabelle 54.

**Tabelle 54: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	keine Therapie/k.A.	151	15,2	1,000	Referenz	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	39,5	0,312	0,209-0,467	<0,001
	neoadj. RT/RCT	286	28,8	0,711	0,514-0,984	0,040
	adj. RT/CT/RCT	163	16,4	0,513	0,350-0,754	0,001
Geschlecht	männlich	655	66,0	1,000	Referenz	0,348
	weiblich	337	34,0	0,884	0,683-1,143	
Diagnosealter				1,036	1,022-1,050	<0,001
Rektumdrittel	mittleres Drittel	467	47,1	1,000	Referenz	
	unteres Drittel	464	46,8	1,290	1,001-1,663	0,049
	mehrere Bereiche	61	6,1	1,419	0,798-2,521	0,233
UICC-Stadium	II	362	36,5	1,000	Referenz	0,201
	III	630	63,5	0,848	0,659-1,092	
Grading	G1/G2	782	78,8	1,000	Referenz	
	G3/4	148	14,9	1,337	0,977-1,829	0,070
	GX	62	6,3	0,836	0,388-1,800	0,647
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	65	6,6	1,000	Referenz	
	< 12 LK	158	15,9	0,849	0,476-1,513	0,579
	>= 12 LK	769	77,5	0,811	0,478-1,374	0,436
Lymphgefäßinvasion	L0	523	52,7	1,000	Referenz	
	L1	249	25,1	1,367	0,969-1,929	0,075
	LX/k.A.	220	22,2	0,571	0,317-1,029	0,062
Veneninvasion	V0	667	67,2	1,000	Referenz	
	V1/2	82	8,3	1,631	1,069-2,488	0,023
	VX/k.A.	243	24,5	2,055	1,214-3,478	0,007
Residualklassifikation	R0	852	85,9	1,000	Referenz	
	R1/R2	70	7,1	1,616	1,043-2,501	0,032
	RX/k.A.	70	7,1	1,818	1,157-2,859	0,010



#### 4.4.2.3 Rezidivfreies Überleben nach neoadjuvanter Therapie

Im Anschluss an das Gesamtüberleben soll nun das rezidivfreie Überleben mittels uni- sowie multivariabler Cox-Regressionsanalyse nach neoadjuvanter Therapie und nach Therapieschemata (4.4.2.4) analysiert werden. Bei der multivariablen Analyse werden dieselben Einflussfaktoren einbezogen wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens in 4.4.2.1 und 4.4.2.2.

##### Univariable Analyse

Die Analyse des rezidivfreien Überlebens nach neoadjuvanter Therapie ergibt für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992), einen hochsignifikanten Unterschied. Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten (n=679; 68,4%) hatten ein fast halb so hohes Risiko zu versterben, oder ein Rezidiv zu entwickeln, gegenüber Patienten ohne neoadjuvante Therapie (n=313; 31,6%), mit einer Hazard Ratio von 0,549 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,442-0,682 (s. Tab. 55).

**Tabelle 55: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
neoadjuvante Therapie	nein	313	31,6	1,000	0,442-0,682	<0,001
	ja	679	68,4	0,549		

##### Multivariable Analyse

Auch unter Einbeziehung der neun ausgewählten Einflussfaktoren in der multivariablen Analyse besteht ein Unterschied zwischen Patienten mit neoadjuvanter Behandlung, gegenüber denen, die keine neoadjuvante Therapie erhielten. Hier erweist sich der Unterschied jedoch nicht mehr als hochsignifikant, ist mit einem p-Wert von 0,010 jedoch auf 5%-Niveau signifikant. Die Hazard Ratio erhöhte sich von der uni- zur multivariablen Analyse um fast zwanzig Prozentpunkte, auf 0,728 (95%-KI: 0,571-0,927) (s. Tab. 56).

Wie beim Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie (4.4.2.1) erweist sich auch beim rezidivfreien Überleben das Alter bei Diagnose als einziger hochsignifikanter Einflussfaktor ( $p < 0,001$ ). Mit jedem Jahr, das der Patient bei Diagnose älter ist, steigt in der untersuchten Gruppe das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, um 3% (HR: 1,032; 95%-KI: 1,021-1,043). Die Hazard Ratio für den Therapievergleich erhöht sich um knapp 10%-Punkte

von  $HR=0,549$  in der univariablen Analyse, auf  $HR=0,641$  wenn das Diagnosealter mit berücksichtigt wird (95%-KI: 0,513-0,802;  $p<0,001$ ).

Die beiden Einflussfaktoren Geschlecht sowie das UICC-Stadium ergeben, analog zu den Analysen des Gesamtüberlebens, keinen signifikanten Unterschied, wobei auch in dieser Analyse weibliche Patienten sowie UICC-Stadium III etwas günstiger hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens erscheinen.

Aufgeteilt nach Rektumdrittel ergibt sich hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nach neoadjuvanter Therapie erneut ein erhöhtes Risiko für Tumore im unteren Rektumdrittel ( $HR: 1,225$ ; 95%-KI: 0,974-1,540,  $p=0,083$ ), sowie für bereichsübergreifende Tumore ( $HR: 1,609$ ; 95%-KI: 0,994-2,603;  $p=0,053$ ), im Vergleich zu Befunden im mittleren Drittel. Der Unterschied verfehlt, gegenüber den Patienten mit Karzinomen im mittleren Drittel, knapp das Signifikanzniveau, wobei bereichsübergreifende Tumore prognostisch schlechter sind, als Tumoren im unteren Rektumdrittel. Hierbei ist zu beachten, dass nur 61 Fälle (6,1% der Gruppe) bereichsübergreifende Tumore sind.

Beim Grading erkennt man keinen auf 5%-Niveau signifikanten Unterschied für das rezidivfreie Überleben nach neoadjuvanter Therapie. Wie in vorherigen Auswertungen zum Gesamtüberleben, haben in der analysierten Gruppe Patienten mit G3/4-Tumoren eine schlechtere Prognose, im Vergleich zu G1/2-Tumoren ( $HR: 1,188$ ; 95%-KI: 0,889-1,588;  $p=0,243$ ). Personen die einen nicht beurteilbaren Befund aufwiesen (GX), weisen gegenüber Personen mit vorhandenem G-Status etwas günstigere Überlebensraten auf. Gegenüber Patienten mit G1/2 beträgt die Hazard Ratio 0,783 (95%-KI: 0,411-1,490;  $p=0,456$ ). Der Unterschied ist jedoch jeweils nicht signifikant.

Auch bei der Anzahl untersuchter Lymphknoten erkennt man keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Gegenüber keiner Lymphknotenentnahme, oder keiner Angabe diesbezüglich, erweisen sich mindestens 12 entnommene Lymphknoten als etwas günstiger ( $HR: 0,931$ ; 95%-KI: 0,558-1,552;  $p=0,783$ ). Weniger als 12 entnommene Lymphknoten hingegen, ergeben in der Analyse ein etwas höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, im Vergleich zu keinen entnommenen Lymphknoten/keiner Angabe ( $HR: 1,072$ ; 95%-KI: 0,615-1,869;  $p=0,805$ ).

Bei der Invasion des Tumors in die Lymphgefäße ergibt sich für das rezidivfreie Überleben nach neoadjuvanter Therapie, für Personen die histopathologisch einen Befall aufwiesen (L1), im Vergleich zu Personen ohne diesen (L0), ein signifikant erhöhtes Risiko ( $HR: 1,629$ ; 95%-KI: 1,201-2,208;  $p=0,002$ ). Patienten ohne Beurteilung des Lymphgefäßstatus (LX/k.A.) hatten in dem betrachteten Kollektiv bessere rezidivfreie Überlebensraten als Patienten mit L0-Status, jedoch nicht auf 5%-Signifikanzniveau ( $HR: 0,745$ ; 95%-KI: 0,435-1,276;  $p=0,284$ ).

Im Falle des Befalls der Venengefäße bedeuteten sowohl ein positiver Befund (V1/2), als auch keine Beurteilung des Tumors (VX/k.A.) ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs, oder zu versterben, als kein Befall (V0). Bei positivem Befund lag das Risiko etwas 1,6-fach so hoch (HR: 1,553; 95%-KI: 1,070-2,253), bei fehlender Beurteilung noch höher, mit einer Hazard Ratio von 1,705 (95%-KI: 1,058-2,748).

Die Residualklassifikation ist auch für das rezidivfreie Überleben nach neoadjuvanter Therapie in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ein wichtiger Einflussfaktor. Sowohl R1/2-Patienten, als auch Fälle mit unklarem Residualstatus (RX/k.A.) erweisen sich prognostisch signifikant schlechter, als R0-Situationen. Patienten ohne R-Status ergaben ein 70% höheres Risiko für ein Rezidiv oder Tod (HR: 1,700; 95%-KI: 1,100-2,626;  $p=0,017$ ), Patienten mit R1/2-Tumoren hatten hier ein etwa 60% höheres Risiko (HR: 1,610; 95%-KI: 1,068-2,428), jeweils bei R0-Patienten als Referenzwert. Ein Überblick über die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens nach neoadjuvanter Behandlung bildet Tabelle 56.

**Tabelle 56: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
neoadjuvante Therapie	nein	313	31,6	1,000	Referenz	0,010
	ja	679	68,4	0,728	0,571-0,927	
Geschlecht	männlich	655	66,0	1,000	Referenz	0,206
	weiblich	337	34,0	0,858	0,677-1,088	
Diagnosealter				1,032	1,021-1,043	<0,001
Rektumdrittel	mittleres Drittel	467	47,1	1,000	Referenz	0,083
	unteres Drittel	464	46,8	1,225	0,974-1,540	
	mehrere Bereiche	61	6,1	1,609	0,994-2,603	0,053
UICC-Stadium	II	362	36,5	1,000	Referenz	0,147
	III	630	63,5	0,845	0,673-1,061	
Grading	G1/G2	782	78,8	1,000	Referenz	0,243
	G3/4	148	14,9	1,188	0,889-1,588	
	GX	62	6,3	0,783	0,411-1,490	0,456
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	65	6,6	1,000	Referenz	0,805
	< 12 LK	158	15,9	1,072	0,615-1,869	
	>= 12 LK	769	77,5	0,931	0,558-1,552	0,783
Lymphgefäßinvasion	L0	523	52,7	1,000	Referenz	0,002
	L1	249	25,1	1,629	1,201-2,208	
	LX/k.A.	220	22,2	0,745	0,435-1,276	0,284
Veneninvasion	V0	667	67,2	1,000	Referenz	0,021
	V1/2	82	8,3	1,553	1,070-2,253	
	VX/k.A.	243	24,5	1,705	1,058-2,748	0,028

Residualklassifikation	R0	852	85,9	1,000	Referenz	
	R1/R2	70	7,1	1,610	1,068-2,428	0,023
	RX/k.A.	70	7,1	1,700	1,100-2,626	0,017

#### 4.4.2.4 Rezidivfreies Überleben nach Therapieschemata

Als weitere statistische Untersuchung wird im Folgenden die Cox-Regressionsanalyse je nach Therapieschema für das rezidivfreie Überleben durchgeführt. Auch hier wird das Kollektiv der 992 Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, die Grundlage für diese Auswertung bilden. Die Patienten erhielten entweder eine komplette perioperative Therapie nach den Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) (n=392; 39,5%), oder eine alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) (n=286; 28,8%), bzw. eine alleinige adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT) (n=163; 16,4%). 151 Patienten (15,2%) erhielten keine Therapie, oder es gibt keine diesbezügliche Angabe. Diese Untergruppe bildet im Folgenden die Referenzgruppe.

##### Univariable Analyse

In der univariablen Analyse für das rezidivfreie Überleben nach Therapieschemata, lässt sich ein hochsignifikanter Vorteil für Patienten jeglicher Therapie, gegenüber der Gruppe ohne Therapie/ohne Angabe erkennen ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis ist ähnlich der univariablen Analyse des Gesamtüberlebens, siehe 4.4.2.2. Die komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) resultiert in einem rund 75% niedrigeren Risiko für ein Rezidiv oder Todesereignis (HR: 0,237; 95%-KI: 0,174-0,321). Patienten mit ausschließlich neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) (HR: 0,532; 95%-KI: 0,401-0,705) und auch Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) (HR: 0,411; 95%-KI: 0,298-0,568) ergeben ein etwa halb so hohes Risiko, gegenüber Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu (s. Tab. 57).

**Tabelle 57: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
Therapie-schema	keine Therapie/k.A.	151	15,2	1,000	Referenz	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	39,5	0,237	0,174-0,321	<0,001
	neoadj. RT/RCT	286	28,8	0,532	0,401-0,705	<0,001
	adj. RT/CT/RCT	163	16,4	0,411	0,298-0,568	<0,001

## Multivariable Analyse

Bezieht man die bereits mehrfach in den vorherigen Analysen verwendeten biologischen, prä- sowie posttherapeutischen Einflussfaktoren in der multivariablen Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Therapieschemata mit ein, so ergibt sich auch hier ein ähnliches Muster wie bei dem Gesamtüberleben nach Therapieschemata (siehe Kapitel 4.4.2.2). Die komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bleibt der Gruppe mit fehlender Therapie, oder ohne Angabe hierzu, prognostisch hochsignifikant überlegen (HR: 0,350; 95%-KI: 0,244-0,502), jedoch steigt die Hazard Ratio um etwa zehn Prozent. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben, ist bei der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens auch die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) hochsignifikant besser, gegenüber der Referenzgruppe keine Therapie/keine Angabe (HR: 0,490; 95%-KI: 0,342-0,703  $p < 0,001$ ). Auch die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) erweist sich als prognostisch günstiger (HR: 0,659; 95%-KI: 0,484-0,898;  $p = 0,008$ ).

Das Diagnosealter ist in der multivariablen Analyse für das rezidivfreie Überleben, im Gegensatz zu der analogen Untersuchung zum Gesamtüberleben nach Therapieschemata, kein hochsignifikanter Einflussfaktor, jedoch auf 5%-Niveau signifikant (HR: 1,019; 95%-KI: 1,007-1,031;  $p = 0,002$ ). Geschlecht und UICC-Stadium verhalten sich auch in dieser multivariablen Cox-Regressionsanalyse unauffällig und bilden hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nach Therapieschemata keine signifikanten Einflussfaktoren, analog zu den Cox-Regressionsanalysen des Gesamtüberlebens nach neoadjuvanter Therapie und nach Therapieschemata (siehe Kapitel 4.4.2.1 und 4.4.2.2), sowie analog zu der Analyse des rezidivfreien Überlebens nach neoadjuvanter Therapie (siehe Kapitel 4.4.2.3).

Die Höhenlokalisation ergibt die beste Prognose für Patienten mit Tumoren im mittleren Drittel. Patienten mit bereichsübergreifenden Tumoren haben, gegenüber denen im mittleren Drittel, ein etwa 1,6-fach höheres Risiko für ein Rezidiv oder Tod und liegen damit knapp über dem 5%-Signifikanzniveau (HR: 1,607; 95%-KI: 0,991-2,606;  $p = 0,055$ ). Tumore im unteren Rektumdrittel sind in dieser Auswertung des rezidivfreien Überlebens mit einem etwa 20% höheren Risiko assoziiert (HR: 1,214; 95%-KI: 0,963-1,529;  $p = 0,100$ ), im Vergleich zur Referenzgruppe des mittleren Rektumdrittels.

Beim Grading erweist sich G3/4 prognostisch ungünstiger, gegenüber G1/2 (HR: 1,206; 95%-KI: 0,900-1,615;  $p = 0,209$ ), Patienten mit GX ergeben hingegen leicht bessere Werte (HR: 0,857; 95%-KI: 0,451-1,632;  $p = 0,639$ ). Beide Unterschiede sind jedoch nicht auf 5%-Niveau signifikant.

Bei der Lymphknotenentnahme als Einflussfaktor ähnelt das Ergebnis der rezidivfreien Überlebenszeit nach neoadjuvanter Therapie. Weniger als 12 entnommene Lymphknoten sind auch hier geringfügig und nicht signifikant ungünstiger, gegenüber keiner Lymphknotenent-

nahme, oder fehlender Angabe hierzu (HR: 1,061; 95%-KI: 0,608-1,850;  $p=0,835$ ). Mehr als 12 Lymphknoten erweisen sich andererseits als geringfügig besser (HR: 0,967; 95%-KI: 0,579-1,615;  $p=0,898$ ). Alle Unterschiede sind jedoch weit vom 5%-Signifikanzniveau entfernt.

Beim Tumorbefall der Lymphgefäße (L1) ist das rezidivfreie Überleben mit einem 1,6-fach erhöhtem Risiko verbunden, gegenüber fehlendem Befall (L0) (HR: 1,649; 95%-KI: 1,217-2,233;  $p=0,001$ ). Diese Gruppen unterscheiden sich hochsignifikant. LX/k.A. gegenüber L0 erweist sich wiederum als etwas günstiger (HR: 0,713; 95%-KI: 0,413-1,230), jedoch mit  $p=0,224$  nicht auf 5%-Signifikanzniveau.

Die Veneninvasion (V1/2) und die fehlende Beurteilung einer Beteiligung der venösen Gefäße (VX/k.A.) zeigen, im Vergleich zu tumorfreien Venengefäßen (V0), jeweils signifikant schlechtere Werte hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. V1/2-Patienten haben hier ein etwa 1,6-fach höheres Risiko (HR: 1,646; 95%-KI: 1,135-2,387;  $p=0,009$ ), Patienten mit VX/k.A. ein etwa 1,8-fach höheres Risiko (HR: 1,812; 95%-KI: 1,115-2,945;  $p=0,016$ ).

Im Gegensatz zu der Veneninvasion erreicht bei der Residualklassifikation der R1/2-Status, jeweils gegenüber dem tumorfreien Residualzustand R0, knapp nicht das Signifikanzniveau ( $p=0,081$ ). R1/2-Patienten haben in dieser Auswertung ein etwa 40% höheres Risiko für ein Rezidiv oder Tod, gegenüber R0-Patienten (HR: 1,439; 95%-KI: 0,956-2,166). Der unklare Residualstatus (RX/k.A.) geht mit einem etwa 55% höheren Risiko, im Vergleich zu R0, einher (HR: 1,546; 95%-KI: 0,995-2,401) und ist mit einem  $p$ -Wert von 0,052 bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach Therapieschemata grenzwertig nicht signifikant unterlegen. Tabelle 58 fasst die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nach Therapieschemata für das rezidivfreie Überleben zusammen.

**Tabelle 58: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter peri-operativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	keine Therapie/k.A.	151	15,2	1,000	Referenz	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	392	39,5	0,350	0,244-0,502	<0,001
	neoadj. RT/RCT	286	28,8	0,659	0,484-0,898	0,008
	adj. RT/CT/RCT	163	16,4	0,490	0,342-0,703	<0,001
Geschlecht	männlich	655	66,0	1,000	Referenz	0,203
	weiblich	337	34,0	0,857	0,676-1,087	
Diagnosealter				1,019	1,007-1,031	0,002
Rektumdrittel	mittleres Drittel	467	47,1	1,000	Referenz	
	unteres Drittel	464	46,8	1,214	0,963-1,529	0,100
	mehrere Bereiche	61	6,1	1,607	0,991-2,606	0,055
UICC-Stadium	II	362	36,5	1,000	Referenz	0,308
	III	630	63,5	0,887	0,704-1,117	
Grading	G1/G2	782	78,8	1,000	Referenz	
	G3/4	148	14,9	1,206	0,900-1,615	0,209
	GX	62	6,3	0,857	0,451-1,632	0,639
Anzahl untersuchter Lymphknoten	keine/k.A.	65	6,6	1,000	Referenz	
	< 12 LK	158	15,9	1,061	0,608-1,850	0,835
	>= 12 LK	769	77,5	0,967	0,579-1,615	0,898
Lymphgefäßinvasion	L0	523	52,7	1,000	Referenz	
	L1	249	25,1	1,649	1,217-2,233	0,001
	LX/k.A.	220	22,2	0,713	0,413-1,230	0,224
Veneninvasion	V0	667	67,2	1,000	Referenz	
	V1/2	82	8,3	1,646	1,135-2,387	0,009
	VX/k.A.	243	24,5	1,812	1,115-2,945	0,016
Residualklassifikation	R0	852	85,9	1,000	Referenz	
	R1/R2	70	7,1	1,439	0,956-2,166	0,081
	RX/k.A.	70	7,1	1,546	0,995-2,401	0,052

#### 4.4.2.5 Zusammenschau der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse

Analog zu der zusammenfassenden Tabelle der Kaplan-Meier-Kurven (4.4.1.4) werden im Folgenden die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen für Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992) in einer Übersichtstabelle dargestellt (s. Tab. 59). Es sind hier einerseits die Auswertungen des Gesamtüberlebens, sowie andererseits die Analysen des rezidivfreien Überlebens dargestellt. Für beide Untersuchungen werden jeweils die Ergebnisse nach neoadjuvanter Therapie und nach Therapieschemata berichtet.

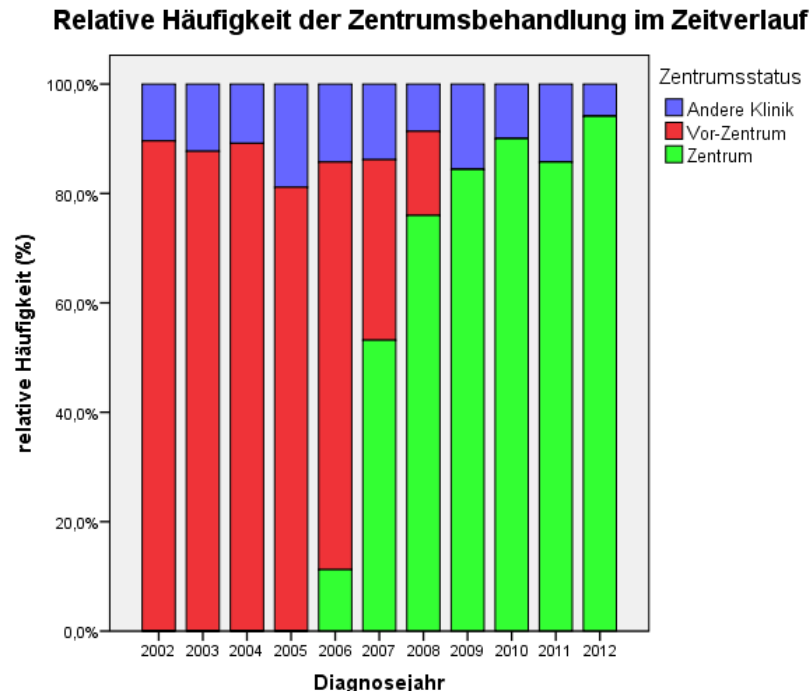
**Tabelle 59: Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben nach neoadjuvanter Behandlung, sowie perioperativen Therapieschemata (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

		univariable Cox-Regression			multivariable Cox-Regression		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>	nicht neoadj. therapiert	1,000	Referenz	<0,001	1,000	Referenz	0,013
	neoadj. therapiert	0,527	0,416-0,667		0,715	0,549-0,932	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	0,174	0,122-0,246	<0,001	0,312	0,209-0,467	<0,001
	neoadj. RT/RCT	0,532	0,395-0,715	<0,001	0,711	0,514-0,984	0,040
	adj. RT/CT/RCT	0,353	0,250-0,497	<0,001	0,513	0,426-0,911	0,001
	keine Therapie/k.A.	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
<b>Rezidivfreies Überleben</b>	nicht neoadj. therapiert	1,000	Referenz	<0,001	1,000	Referenz	0,01
	neoadj. therapiert	0,549	0,442-0,682		0,728	0,571-0,927	
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	0,237	0,174-0,321	<0,001	0,350	0,244-0,502	<0,001
	neoadj. RT/RCT	0,532	0,401-0,705	<0,001	0,659	0,484-0,898	0,008
	adj. RT/CT/RCT	0,411	0,298-0,568	<0,001	0,490	0,342-0,703	<0,001
	keine Therapie/k.A.	1,000	Referenz		1,000	Referenz	



#### 4.4.3 Überlebensanalysen mit Cox-Regression nach Zentrumsbehandlung

In den Abschnitten 4.4.2.1 und 4.4.2.2 wurden bereits uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen zu den verschiedenen Therapien durchgeführt. Im Folgenden werden Auswertungen zum Gesamtüberleben nach Zentrumsstatus mithilfe des Cox-Regressionsmodells gemacht. Hierbei wird zunächst eine univariable Analyse durchgeführt und anschließend in zwei Schritten multivariable Cox-Regressionsanalysen, zuerst nur mit der Variable Diagnosealter, sowie anschließend mit weiteren Einflussfaktoren. Das Patientenkollektiv der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992), wurde für diese Auswertungen in drei Gruppen eingeteilt (Klassen „Zentrumsstatus“). Die erste Gruppe bilden Patienten, die in einem zertifizierten Darmkrebszentrum behandelt wurden (Gruppe „Zentrum“, n=518, 52,5%), die zweite Gruppe sind Patienten die in einer Klinik behandelt wurden, die später eine Zertifizierung erlangte (Gruppe „Vorzentrum“, n=352, 35,5%) und die dritte Gruppe bilden Patientenfälle, die in anderen Kliniken therapiert wurden (Gruppe „Andere Klinik“, n=122, 12,3%). Die Verteilung auf diese Gruppen nach Diagnosejahr zeigt Abbildung 79.



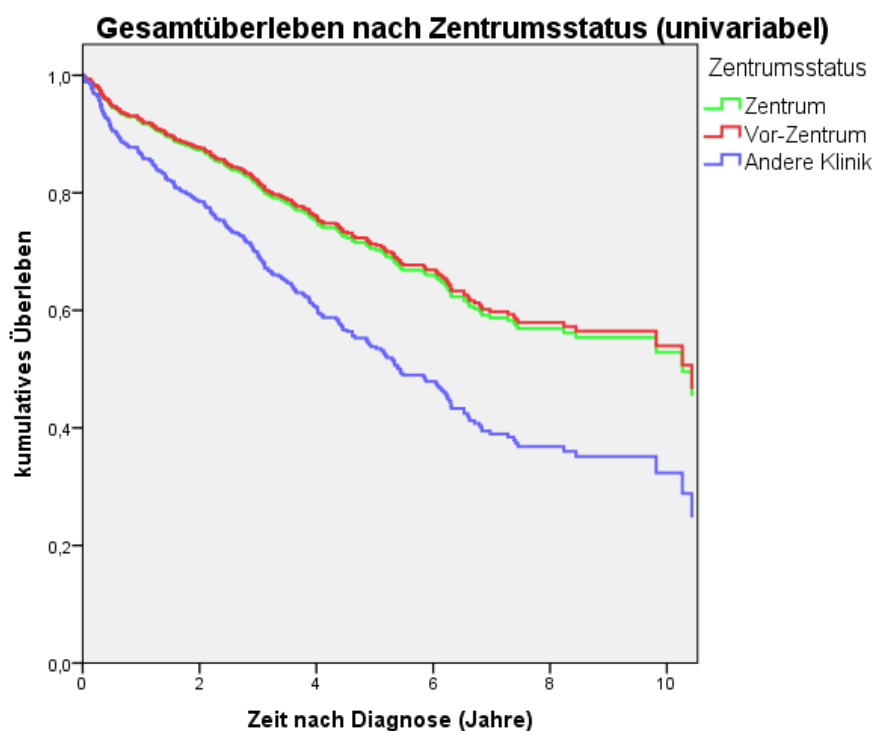
**Abbildung 79: Relative Häufigkeitsverteilung der Zentrumsbehandlung (Zentrum, Vorzentrum, andere Klinik) im Zeitverlauf für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992 ; Zeitraum 2002-2012)**

## Univariable Analyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse ergibt sich zwischen Zentrumspatienten und Vorzentrumspatienten kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR: 0,968, 95%-KI: 0,728-1,286, p-Wert: 0,820). Dies zeigt, dass sich die Ergebnisqualität dieser Kliniken im Zeitverlauf nicht signifikant geändert hat. Gegenüber anderen Kliniken haben in dieser Auswertung die Zentrumspatienten, wie auch die Patienten, die vor der Zertifizierung in diesen Zentren behandelt wurden, einen signifikanten Überlebensvorteil. Patienten die in anderen Kliniken behandelt wurden, haben in einer unadjustierten Analyse mit einer Hazard Ratio von 1,772 ein knapp 80% höheres Sterberisiko gegenüber Zentrumspatienten, bei einem p-Wert von 0,001 (95%-KI: 1,254-2,504) (s. Tab. 60 und Abb. 80).

**Tabelle 60: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OAS) nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlet (n=992)**

Variable	Kategorie	Anzahl an Patienten (n)	Patientenzahl in % bei n=992	HR	95%-KI	p-Wert
OAS	Zentrum	518	52,5	1,000	Referenz	
	Vorzentrum	352	35,5	0,968	0,728-1,286	0,820
	Andere Klinik	122	12,3	1,772	1,254-2,504	0,001



**Abbildung 80: Gesamtüberleben nach Zentrumsstatus in der univariablen Cox-Regressionsanalyse für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdritlet (n=992)**

## Multivariable Analyse

Die multivariable Analyse wird für die Untersuchung nach Zentrumsbehandlung in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst erfolgt eine erste Adjustierung (adjustiert 1) unter Einschluss der Einflussfaktoren Diagnosealter und Geschlecht, anschließend werden zusätzlich die Einflussfaktoren Rektumdrittel, UICC-Stadium und Grading in die Auswertung einbezogen (adjustiert 2). Die Einflussfaktoren Venen- und Lymphgefäßinvasion wurden in diesem Teil der Cox-Regressionsanalysen nicht mit einbezogen, da die Anteile der Patienten mit unklarem Status einer Gefäßinvasion (LX/k.A. bzw. VX/k.A.) zwischen den Gruppen sehr ungleich verteilt sind. Bei Zentrumspatienten beträgt der Anteil an Patienten mit unklarer Lymphgefäßinvasion (LX/k.A.) 8,3%, bei Vorzentrumspatienten liegt er bei 42,3% und bei anderen Kliniken bei 23,0%. Für die unklare Venengefäßinvasion (VX/k.A.) betragen die Anteile unter Zentrumspatienten 8,9%, in Vorzentren 46,0% und bei anderen Kliniken 28,7%. In die multivariable Analyse dürfen, bei dieser Fragestellung des Klinikvergleiches, nur Risikofaktoren die möglicherweise als Confounder wirken berücksichtigt werden. Einflussfaktoren, die durch die Behandlung bedingt sind, d.h. perioperative Therapie, Anzahl der untersuchten Lymphknoten und postoperative Residualklassifikation müssen hierbei ausgeschlossen bleiben.

Vergleicht man diese Faktoren der Behandlung der Patienten zwischen Zentren, Vorzentren und anderen Kliniken miteinander, so erkennt man teilweise erhebliche Unterschiede. In Zentren wurden 420 Patienten (81,1%) neoadjuvant behandelt, bei den Vorzentrumspatienten hingegen 204 Patienten (58,0%) und in anderen Kliniken 55 Patienten (45,1%). Eine komplette leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) erhielten 251 Zentrumspatienten (48,5%), 118 Vorzentrumspatienten (33,5%), sowie 23 Patienten anderer Kliniken (18,9%). Keine Therapie, oder keine Angabe hierzu, gibt es unter den Zentrumspatienten bei 54 Fällen (10,4%), bei Vorzentrumspatienten bei 55 Fällen (15,6%) und bei 42 Patienten aus anderen Kliniken (34,4%). Patienten die in Zentren behandelt wurden, erhielten somit häufiger eine leitliniengerechte Therapie und wurden häufiger neoadjuvant behandelt, im Vergleich zu Patienten aus Vorzentren oder anderen Kliniken. Dies hängt unter anderem mit der zeitlichen Entwicklung und der Verbesserung der Umsetzung der leitliniengerechten Therapie zusammen, erklärt jedoch auch teilweise die schlechteren Ergebnisse der Patienten anderer Kliniken in der Überlebensanalyse. Weiterhin lässt sich im beobachteten Patientenkollektiv im Zeitverlauf eine Zunahme des Alters bei Diagnose feststellen, aus welchem Grund eine Altersadjustierung vorgenommen wird. Innerhalb der Gruppen verteilt sich das Alter in etwa gleichmäßig. Zentrumspatienten haben ein mittleres Alter von 66,47 Jahren bei Diagnose, Vorzentrumspatienten von 65,45 Jahren und Patienten anderer Kliniken haben im Kollektiv ein mittleres Diagnosealter von 67,12 Jahren. Eine Übersicht über die Verteilung der

Therapieschemata, sowie klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren nach Zentrumsstatus ist in Tabelle 61 zu finden.

**Tabelle 61: Absolute und relative Häufigkeiten der Therapie und klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Variable	Kategorie	Zentrum		Vorzentrum		Andere Klinik		Gesamt	
		Anzahl (n)	Spalten (%)	Anzahl (n)	Spalten (%)	Anzahl (n)	Spalten (%)	Anzahl (n)	Spalten (%)
Therapieschema	keine Therapie/k.A.	54	10,4	55	15,6	42	34,4	151	15,2
	neoadj. RT/RCT + adj. CT	251	48,5	118	33,5	23	18,9	392	39,5
	neoadj. RT/RCT	169	32,6	85	24,1	32	26,2	286	28,8
	adj. RT/CT/RCT	44	8,5	94	26,7	25	20,5	163	16,4
neoadjuvante Therapie	ja	420	81,8	204	58,0	55	45,1	679	68,4
	nein	98	18,9	148	42,0	67	54,9	313	31,6
Geschlecht	männlich	353	68,1	217	61,6	85	69,7	655	66,0
	weiblich	165	31,9	135	38,4	37	30,3	337	34,0
Diagnosealter	Mittelwert	518	66,47	352	65,45	122	67,12	992	66,19
Rektumdrittel	mittleres Drittel	265	51,2	147	41,8	467	47,1	467	47,1
	unteres Drittel	213	41,1	191	53,4	464	46,8	464	46,8
	mehrere Bereiche	40	7,7	14	4,0	61	6,1	61	6,1
UICC-Stadium	II	187	36,1	126	35,8	49	40,2	362	36,5
	III	331	63,9	226	64,2	73	59,8	630	63,5
Grading	G1/G2	404	77,9	283	80,4	95	77,8	782	78,8
	G3/4	64	12,4	64	18,2	20	16,4	148	14,9
	GX	50	9,7	5	1,4	7	5,7	62	6,3
Gesamt		518	52,2	352	35,5	122	12,3	992	100,0

Sowohl nach der ersten, als auch nach der erweiterten Adjustierung ergeben sich jeweils keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Zentrumspatienten und Vor-Zentrumspatienten. Auch gegenüber der univariablen Analyse ist hier kein auffälliger Unterschied erkennbar. Die Hazard Ratio beträgt hier für die erste Adjustierung 1,009 (95%-KI: 0,759-1,342; p-Wert: 0,950) für das Risiko der Vorzentren gegenüber den Zentren und nach Hinzunahme der anderen Einflussfaktoren (adjustiert 2) liegt die Hazard Ratio bei 0,951 (95%-KI: 1,068-2,154; p-Wert: 0,731) (s. Tab. 62).

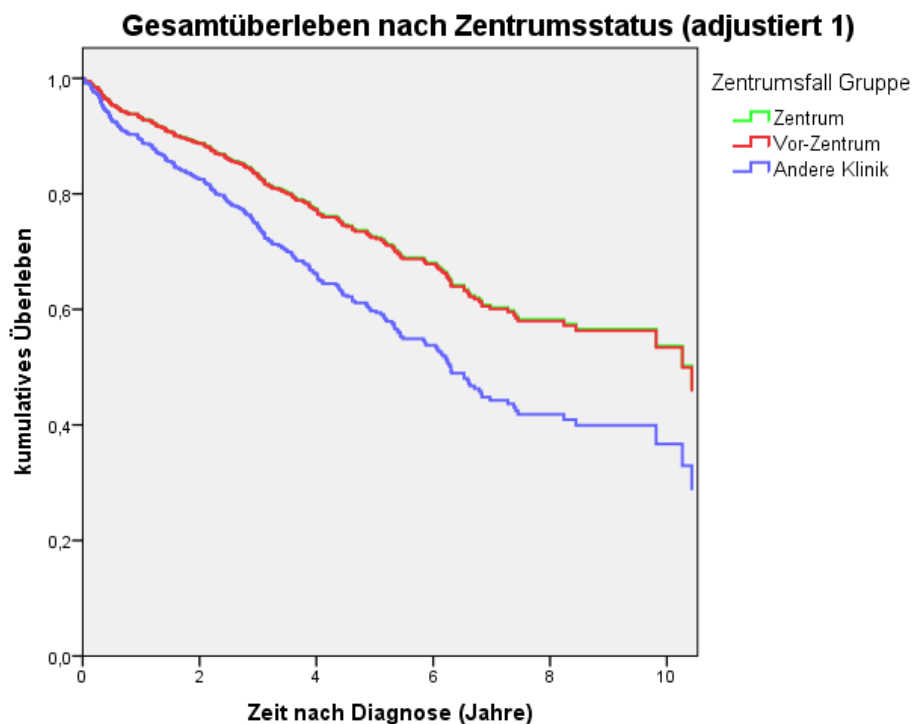
Einen deutlichen Unterschied im Bezug auf das Gesamtüberleben erkennt man hingegen erneut zwischen Zentrumspatienten und Vorzentrumspatienten, gegenüber Patienten, die in anderen Kliniken behandelt wurden. Nach der ersten Adjustierung ergibt sich eine Hazard

Ratio von 1,613 (95%-KI: 1,140-2,284; p-Wert: 0,007) und nach Einbezug der Einflussfaktoren Rektumdrittel, UICC-Stadium und Grading beträgt die Hazard Ratio 1,517 (95%-KI: 0,738- 1,220; p-Wert: 0,020). Beide Ergebnisse sind somit auf 5%-Signifikanzniveau signifikant (s. Tab. 62).

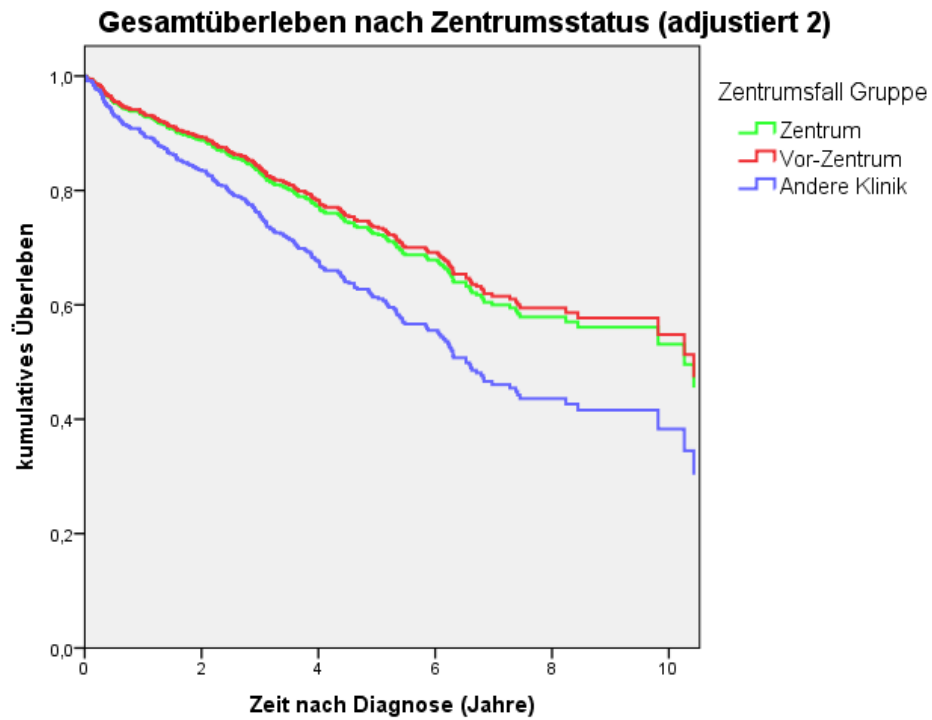
**Tabelle 62: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OAS) nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

Variable	Zentrumsstatus	Anzahl an Patienten (n)	Spalten (%) bei n=992	adjustiert 1			adjustiert 2		
				HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
OAS	Zentrum	518	52,5	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	Vorzentrum	352	35,5	1,009	0,759-1,342	0,950	0,951	1,068-2,154	0,731
	Andere Klinik	122	12,3	1,613	1,140-2,284	0,007	1,517	0,738-1,220	0,020

Die Abbildungen 81 und 82 verdeutlichen die beschriebenen Ergebnisse anhand der im Cox-Modell generierten Überlebenskurven.



**Abbildung 81: Gesamtüberleben (OAS) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse (adjustiert nach Diagnosealter und Geschlecht) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**



**Abbildung 82: Gesamtüberleben (OAS) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse (adjustiert nach Diagnosealter, Geschlecht, Rektumdrittel, UICC-Stadium und Grading) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)**

## **5. Diskussion**

### ***5.1 Zusammenfassungen der Untersuchung und der Ergebnisse***

#### **5.1.1 Patienten, Methodik und Basisdaten**

In der vorliegenden Arbeit werden bevölkerungsbezogene Registerdaten einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie ausgewertet, die Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom (ICD-10 C20) im Diagnosezeitraum 2002-2012 umfassen. Der Untersuchungszeitraum 2002-2012 umschließt den Zeitpunkt der Einführung zertifizierter Zentren im Jahr 2007 und die Veröffentlichung der bundesdeutschen S3-Leitlinien. Informationen zu Diagnose, Therapie und Verlauf von 3125 Patienten wurden aus der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg entnommen, für die flächendeckend, bevölkerungsbezogen, verlaufs begleitend und sektorübergreifend für die Regierungsbezirke Oberpfalz und Niederbayern dokumentiert wird. Es wurden nur Patienten mit der Diagnose „Adenokarzinom des Rektum“ eingeschlossen, bei denen zudem ein vollständiges UICC-Stadium angegeben war (n=2484). Die mediane Follow-Up-Zeit für die gesamte Patientenkohorte betrug 5,0 Jahre nach Diagnose (mittlere Follow-Up-Zeit: 4,8 Jahre). Die Verteilung nach Alter und Geschlecht lässt mit 65,5% einen erhöhten Anteil männlicher Patienten erkennen, das mediane Alter liegt im Kollektiv bei 67,01 Jahren. Ähnliche Altersdurchschnitte finden sich auch in anderen großen Studien (Collette et al. 2007, Van Gijn et al. 2011, Khrizman et al. 2013, Gérard et al. 2006).

Von den 2484 Patienten mit UICC-Stadium I-IV wurden 79,2% radikal operiert, sowie 2,5% endoskopisch peranal (in den UICC-Stadien I und IV). Bei 12,5% der Patienten ist nicht bekannt, welche Operationstechnik durchgeführt wurde und bei weiteren 5,8% der Patienten ist nicht bekannt, ob operiert wurde. Unter diesen unbekannten Fällen haben die meisten Patienten (n=123 von n=143) UICC-Stadium IV und wurden somit wahrscheinlich palliativ konservativ versorgt. In den UICC-Stadien II und III erkennt man einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Verteilung der sphinktererhaltenden Operationen. Konnte bei Patienten mit Befall des mittleren Drittels in 83,9% der Fälle der Sphinkter erhalten bleiben, so war dies im unteren Drittel prozentual nur halb so häufig (41,6%) möglich.

#### **5.1.2 Häufigkeitsverteilungen der perioperativen Therapieschemata**

Das Hauptaugenmerk liegt in den durchgeführten Analysen auf den Patienten mit UICC-Stadium II und III und einem Tumorbefall im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992). Diese Gruppe wurde in vier verschiedene Therapieschemata eingeteilt: neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) (n=392, 39,5%), wie es in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird (DKG, AWMF, DKH 2014), alleini-

ge neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT) (n=286, 28,8%), alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) (n=163, 16,4%), sowie Patienten ohne Therapie oder ohne Angabe hierzu (n=151, 15,2%). Neoadjuvante Radiotherapie (RT) und neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) wurden in der vorliegenden Arbeit bei den Analysen nicht unterschieden, da auch in den aktuellen Leitlinien für UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen wird (DKG, AWMF, DKH 2014). Weiterhin gibt es im vorliegenden Kollektiv an Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992), nur 15 Patienten (1,5%) die, bei einer leitliniengerechten perioperativen Therapie, neoadjuvant nur eine Bestrahlung ohne Chemotherapie erhielten.

Es wurden Untersuchungen zu der Durchführungshäufigkeit der verschiedenen perioperativen Therapien, sowie deren zeitlicher Entwicklung und der Verteilung nach Zentrumsbehandlung durchgeführt. Außerdem wurde der Qualitätsindikator 7 in den Leitlinien (DKG, AWMF, DKH 2014), also die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie unabhängig von einer postoperativen Therapie, in dieser Gruppe geprüft.

### **5.1.3 Ergebnisqualität nach Therapie und UICC-Stadium**

Zur Erschließung der Ergebnisqualität wurden die Gesamtüberlebensraten (OAS), die rezidivfreien Überlebensraten (RFS), sowie die kumulierten Raten für alle Rezidive und die lokoregionären und Fernmetastasenrezidive in der Gruppe UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992) ausgewertet. Diese Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven, Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben zusätzlich mittels uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen untersucht. Hierbei wurden sowohl der Qualitätsindikator 7 (neoadjuvante vs. nicht-neoadjuvante Therapie), als auch die verschiedenen Therapiemodalitäten miteinander verglichen.

Es ergab sich für alle 992 Patienten dieser Untergruppe ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 68,7% und ein 5-Jahresrezidivfreies Überleben (5Y-RFS) von 61,9%. Die Rezidivrate lag mit 133 Rezidiven bei 18,5%, für Lokalrezidive bei 6,0% und für Fernmetastasenrezidive bei 15,7%.

Die neoadjuvante Therapie zeigte im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Analysen hochsignifikant bessere Ergebnisse, gegenüber keiner neoadjuvanten Therapie, sowohl im 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) (74,9% vs. 57,7%;  $p<0,001$ ), als auch im 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-RFS) (68,8% vs. 49,3%;  $p<0,001$ ). Dieser Unterschied bestand auch beim lokal- und fernmetastasenrezidivfreien Überleben, jeweils separat betrachtet. Zudem ergab sich bei neoadjuvant behandelten Patienten eine hochsignifikant niedrigere Lokalrezidivrate ( $p<0,001$ ), sowie eine niedrigere Gesamtrezidivrate ( $p=0,005$ ), wobei die Fernmetastasenrezidivrate keinen signifikanten Unterschied im Logrank-Test aufwies ( $p=0,206$ ). In den Cox-



Regressionsanalysen erwies sich die neoadjuvante Therapie, sowohl in der uni- ( $p < 0,001$ ), als auch in der multivariablen Analyse ( $p = 0,013$  bzw.  $p = 0,010$ ), als signifikant günstiger, sowohl für die Gesamtüberlebensrate, als auch für die rezidivfreie Überlebensrate der Patienten.

Bei den Analysen der verschiedenen Therapien zeigte sich die leitliniengerechte perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) gegenüber den anderen Schemata als überlegen, mit einem 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 84,5%. Sowohl gegenüber alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) (5Y-OAS: 61,7%), als auch gegenüber der ausschließlich adjuvanten Behandlung (adj. RT/CT/RCT) (5Y-OAS: 72,1%) ergaben sich Unterschiede im Logrank-Test ( $p < 0,001$  und  $p = 0,002$ ). Analog hierzu erwies sich die leitlinienadhärente Behandlung beim rezidivfreien Überleben, mit einem 5-Jahreswert (5Y-RFS) von 76,7% im Log-Rank-Test, sowohl gegenüber alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) (5Y-RFS: 57,9%), als auch im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) (5Y-RFS: 63,6%) als signifikant besser ( $p < 0,001$  gegenüber neoadj. RT/RCT, sowie  $p = 0,003$  gegenüber adj. RT/CT/RCT). Auch bei der 5-Jahresgesamtrezidivrate schnitten Patienten mit leitliniengerechter Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) besser ab (15,8%). Dieses Schema erwies sich als geringfügig besser gegenüber Patienten mit neoadjuvanter Schema ohne adjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) (16,3%;  $p = 0,826$ ), sowie deutlich besser gegenüber alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CTRCT) (21,4%;  $p = 0,074$ ). Beide Unterschiede sind jedoch nicht auf 5%-Signifikanzniveau signifikant. Die Lokalrezidivrate lag für leitlinienadhärente Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) geringfügig unter der Rate bei ausschließlich neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) (3,4% vs. 4,0%,  $p = 0,928$ ). Die alleinige neoadjuvante Therapie wiederum, lag etwas unter dem Wert der alleinigen adjuvanten Therapie (4,0% vs. 5,4%,  $p = 0,463$ ). Die Therapien unterschieden sich jeweils nicht signifikant im Logrank-Test. Bei der Fernmetastasenrezidivrate erwies sich die leitlinienadhärente Therapie mit 14,8% gegenüber der alleinigen neoadjuvanten Behandlung (neoadj. RT/RCT) (15,0%;  $p = 0,922$ ) nicht als unterschiedlich, im Vergleich zur adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) (20,4%;  $p = 0,070$ ) ergab sich ein grenzwertig nicht signifikanter Unterschied.

Das Überleben im Vergleich alleiniger neoadjuvanter (neoadj. RT/RCT) und alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) ergab beim 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) ( $p = 0,024$ ) auf 5%-Signifikanzniveau signifikant günstigere Werte für die alleinige adjuvante Therapie. Beim 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-RFS) erwies sich der Unterschied zwischen den beiden Schemata (neoadj. RT/RCT bzw. adj. RT/CT/RCT) nicht signifikant unterschiedlich im Log-Rank-Test ( $p = 0,139$ ). Beide Therapien erwiesen sich jedoch besser gegenüber Patienten ohne Therapie ( $p < 0,001$ , jeweils für 5Y-OAS und 5Y-RFS). Bei der 5-Jahresrezidivrate war

der Unterschied zwischen alleiniger neoadjuvanter (16,3%) und alleiniger adjuvanter Therapie (21,4%) nicht signifikant ( $p=0,128$ ). Der Unterschied der Fernmetastasen ergab sowohl zwischen ausschließlich adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) (20,4%) und alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) (15,0%;  $p=0,114$ ), als auch zwischen alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) und Patienten ohne Therapie (20,4%;  $p=0,111$ ) keinen Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau.

In den univariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben für die verschiedenen Therapieschemata, erwiesen sich alle Therapien hochsignifikant ( $p<0,001$ ) besser, im Vergleich zu Patienten ohne perioperative Therapie. Die leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ergibt beim Gesamtüberleben gegenüber keiner Therapie ein fast 6-fach geringeres Sterberisiko (HR: 0,174). In der multivariablen Analyse zum Gesamtüberleben war die komplette leitlinienadhärente Therapie unverändert hochsignifikant besser, gegenüber keiner Therapie ( $p<0,001$ ). Das ausschließlich neoadjuvante Schema (neoadj. RT/RCT) ergab gegenüber Patienten ohne Therapie mit einem p-Wert von 0,040 ein signifikant besseres Ergebnis, ebenso die ausschließlich adjuvante Therapie (adj. RT/CTRCT) mit einem p-Wert von 0,001. Das Diagnosealter erwies sich als hochsignifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben in der multivariablen Analyse ( $p<0,001$ ). Weiterhin zeigten sich das untere Rektumdrittel ( $p=0,049$ ) und die Veneninvasion ( $p=0,023$ ) oder VX/k.A. ( $p=0,007$ ), sowie die Residualklassifikation R1/2 ( $p=0,032$ ) und RX/k.A. ( $p=0,010$ ) als signifikante negative Einflussfaktoren, die Anzahl untersuchter Lymphknoten hingegen nicht. Auch die Lymphgefäßinvasion (L1) und die fehlende Beurteilung derselbigen (LX/k.A.) erwiesen sich jeweils knapp nicht signifikant gegenüber L0 ( $p=0,075$  und  $p=0,062$ ). Auch beim Grading zeigten sich keine signifikanten Einflüsse, G3/4 zeigte gegenüber der Referenz G1/2 mit  $p=0,070$  knapp kein signifikant schlechteres Ergebnis. Auch die beiden Einflussfaktoren Geschlecht ( $p=0,884$ ), sowie UICC-Stadium ( $p=0,201$ ) erwiesen sich als nicht signifikant in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse.

Auch beim rezidivfreien Überleben in der Cox-Regressionsanalyse waren in der univariablen Untersuchung alle Therapien den Patienten ohne Therapie hochsignifikant überlegen ( $p<0,001$ ). Unter Einbezug der Einflussfaktoren in der multivariablen Analyse ergaben sich für die leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) weiterhin Werte von  $p<0,001$ , für die alleinige neoadjuvante Behandlung ohne adjuvante Anschlusstherapie (neoadj. RT/RCT) signifikante Werte auf 5%-Signifikanzniveau ( $p=0,008$ ). Beim rezidivfreien Überleben war das Diagnosealter auf 5%-Niveau signifikant ( $p=0,002$ ). Weiterhin erwiesen sich hier die Lymphgefäß- ( $p=0,001$ ) und die Veneninvasion ( $p=0,009$ ) oder keine Angabe zur Veneninvasion ( $p=0,016$ ) als risikohöhenvariable Variablen.

## **5.2 Vergleich der Ergebnisqualität perioperativer Therapieschemata mit anderen Studien**

Anschließend an den zusammenfassenden Überblick der Ergebnisse meiner Arbeit, sollen nun insbesondere die Ergebnisqualitätsanalysen der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, mit anderen Studien vergleichend dargestellt und diskutiert werden. Hierzu werden einleitend einige der Studien, die zum Vergleich mit meiner Arbeit herangezogen werden, kurz hinsichtlich Patienten und Methoden, sowie deren Hauptuntersuchungen und -ergebnisse erläutert. Die zum Vergleich herangezogenen Ergebnisse der Studien sind in den Tabellen 63 und 64 zusammengefasst.

### **5.2.1 Kurzbeschreibung relevanter Studien und ihrer Hauptergebnisse zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms**

Im Folgenden sollen einige randomisierte Studien dargestellt werden und deren Ergebnisse mit der Ergebnisqualität der perioperativen Therapie beim Rektumkarzinom mit UICC-Stadium II und III, im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992), in der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Bei der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Ergebnisveröffentlichung 2004) handelt es sich um eine multizentrische randomisierte Phase III-Studie, die 799 Patienten (UICC-Stadium II und III) in eine Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RCT + adj.CT) und eine Gruppe mit adjuvanter Radiochemotherapie (adj. RCT) randomisierte. Es ergab sich im 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (76% vs. 74%;  $p=0,8$ ) (Sauer et al. 2004). Die Werte für das krankheitsfreie Überleben betrugen nach fünf Jahren 68% in der präoperativen Gruppe, sowie 65% in der postoperativen Gruppe ( $p=0,32$ ) (Sauer et al. 2004). Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate war mit 6% in der präoperativen Gruppe, gegenüber 13% in der postoperativen Gruppe signifikant niedriger ( $p=0,006$ ) (Sauer et al. 2004).

Beim NSBAP R 03- Trial (Studienlaufzeit: August 1993 - Juni 1999) wurden 254 Patienten mit UICC-Stadium II und III randomisiert in die Gruppen neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie (neoadj. vs. adj. RCT). Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) ergab knapp keinen signifikanten Unterschied, mit 74,5% im neoadjuvanten und 65,5% im adjuvanten Studienarm ( $p=0,065$ ), das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) war hingegen auf 5%-Niveau signifikant (64,7% vs. 53,4%;  $p=0,011$ ), bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 8,4 Jahren (Roh et al. 2009).

Das EORTC-Trial 22921 (Studienlaufzeit April 1993- März 2003) ist eine 2x2-armige randomisierte Studie über 785 Patienten mit UICC-Stadium II und III, die neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie (neoadj. RT/RCT) mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie (adj. CT) verglichen hat. Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) ergab keinen signifikanten Unterschied

zwischen adjuvanter Chemotherapie und keiner adjuvanten Therapie (67,2% vs. 62,3%;  $p=0,12$ ) und auch im 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-DFS) bestand hier kein Unterschied zwischen den Gruppen (58,2% vs. 52,2%;  $p=0,132$ ). Auch in uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen war kein Unterschied hinsichtlich der adjuvanten Behandlung (adj. CT) ersichtlich (Collette et al. 2007, Bosset et al. 2008).

Die PROCTOR-SCRIPT-Studie (Studienlaufzeit: 1. März 2000 - 1. Januar 2013) analysierte Daten von 470 Patienten mit UICC-Stadium II und III, hinsichtlich einer adjuvanten Chemotherapie (adj. CT), oder keiner adjuvanten Therapie. Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) betrug 74,4% vs. 75,9% und ergab keinen signifikanten Unterschied und auch das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) lies mit 62,0% vs. 58,4% keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen erkennen (Breugnot et al.).

Das MRC-CR07- und NCIC-CTG C016-Trial, als multizentrische, randomisierte Studie von 80 Zentren in 4 Ländern (Studienlaufzeit: 16. März 1998 – 5. August 2005), analysierte Daten von insgesamt 1350 Patienten (UICC I-III), die in neoadjuvante Radiotherapie (neoadj. RT) oder adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCT) (falls CRM+) gruppiert wurden. Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) ergab keinen Unterschied zwischen prä- und postoperativer Gruppe (70,3% vs. 67,9%;  $p=0,40$ ), im 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-DFS) hingegen, bestand ein signifikanter Unterschied zugunsten der neoadjuvanten Radiotherapie (73,6% vs. 66,7%;  $p=0,013$ ) und auch bei der 5-Jahresrezidivrate erwies sich die neoadjuvante Therapie als günstiger (4,7% vs. 11,5%) (Sebag-Montefiore et al. 2009).

Im QUASAR-Trial, einer multizentrischen Studie (150 Zentren), wurden als eine Untergruppe 948 Rektumkarzinome (UICC I-III) hinsichtlich der Frage adjuvante Chemotherapie (adj. CT) oder keine adjuvante Therapie untersucht (Studienlaufzeit: Mai 1994 – Dezember 2003). Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) betrug hier 78% (adj. CT) vs. 74% (keine Therapie) ( $p=0,05$ ). Die Überlebens- und Rezidivraten waren weitgehend unabhängig von einer Radiotherapie (QUASAR Collaborative Group et al. 2007, Bujko et al. 2010).

Beim FFCD 9203-Trial (Studienlaufzeit: April 1993 – November 2003) erhielten alle 742 Patienten (UICC-Stadium II und III) neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie (neoadj. RT/RCT) und adjuvante Chemotherapie (adj. CT). Es wurde der Unterschied zwischen neoadjuvanter Radiotherapie, beziehungsweise neoadjuvanter Radiochemotherapie untersucht. Es ergab sich kein Unterschied im 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) zwischen den Gruppen (67,9% vs. 67,4%;  $p=0,684$ ) und auch nicht im 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-DFS) (55,5% vs. 59,4%). Die Lokalrezidivraten waren hingegen signifikant unterschiedlich, zugunsten der Therapiegruppe mit zusätzlicher neoadjuvanter Chemotherapie (8,1% vs. 16,5%,  $p=0,004$ ) (Gérard et al. 2006).

Die niederländische TME-Studie der Dutch Colorectal Cancer Group als multizentrische Studie (Studienzeitraum: 12. Januar 1996 – 31. Dezember 1999) randomisierte insgesamt 1805 Patienten (UICC-Stadium I-III) in die Gruppen neoadjuvante Radiotherapie mit anschließender TME (neoadj. RT + TME) und TME alleine. Hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens (5Y-OAS) ergab sich kein signifikanter Unterschied (63,5% vs. 64,3%), die 5-Jahreslokalrezidivrate hingegen unterschied sich hochsignifikant (5,8 % (RT+TME) vs. 11,4% (nur TME);  $p < 0.001$ ) (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009).

Das Swedish-Rectal-Cancer-Trial, als multizentrische Studie von 70 schwedischen Kliniken (Studienzeitraum: 1987 - 1990), randomisierte 908 Patienten (UICC-Stadium I-III) und verglich neoadjuvante Radiotherapie und anschließende Operation, mit alleiniger Operation (medianer Follow-Up: 13 Jahre). Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) unterschied sich hochsignifikant zwischen den Gruppen (58% vs. 48%;  $p=0,004$ ), ebenso die 5-Jahreslokalrezidivrate (11% vs. 27%;  $p<0,001$ ) (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005).

Eine Studie der Swedish Rectal Cancer Registry (Uppsala/Örebro) (Studienlaufzeit: 1995 - 2008) analysierte 436 UICC-Stadium III-Patienten nach adjuvanter Chemotherapie (adj. CT) oder keiner adjuvanten Therapie. Unter allen Patienten wurde bei 331 Fällen eine neoadjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie gegeben (75,9%). Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) unterschied sich hochsignifikant (65,8% vs. 45,6%;  $p<0,001$ ), bei einem medianen Überleben von 8,5 vs. 4,3 Jahren. Auch das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) erwies sich als hochsignifikant unterschiedlich (58,5% vs. 41,4%;  $p<0,001$ ). Eine multivariable Cox-Regression ergab signifikanten Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben (HR: 0,65; 95%-KI: 0,50-0,84;  $p=0,001$ ) (Tiselius et al. 2013).

Eine Gegenüberstellung der Resultate mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigen die Tabellen 63 und 64. Sie werden im Folgenden diskutiert.

**Tabelle 63: Ergebnisse großer Studien zu Überleben und Rezidiv nach durchgeführter perioperativer Therapie (5Y-OAS: 5-Jahres-Gesamtüberleben, 10Y-OAS: 10-Jahres-Gesamtüberleben, 5Y-DFS: 5-Jahresrezidivfreies Überleben, 10Y-DFS: 10-Jahresrezidivfreies Überleben, 5Y-LRR: 5-Jahres-Lokalrezidivrate)**

Therapieschema	Studie	5Y-OAS (in %)	10Y-OAS (in %)	5Y-DFS (in %)	10Y-DFS (in %)	5Y-LRR (in %)
<b>neoadj RT/RCT + adj. CT</b>	CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al. 2004)	76	-	68	-	6
	EORTC 22921 (Collette et al. 2007, Bosset et al. 2008)	67,2	-	58,2	-	-
	FFCD 9203 (RT bzw. RCT) (Gérard et al 2006)	67,9 bzw. 67,4	-	55,5 bzw. 59,4	-	16,5 bzw. 8,1
	<b>eigene Ergebnisse</b>	84,5	-	76,7	-	3,4
<b>neoadj RT/RCT</b>	TME-Trial (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009)	63,5	48,0	-	-	5,8
	NSBAP-R 03 (Roh et al. 2009)	74,5	-	64,7	-	10,7
	Swedish Rectal Cancer Trial (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005)	58	-	-	-	11
	<b>eigene Ergebnisse</b>	61,7	-	57,9	-	4,0
<b>adj. CT/RCT</b>	CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al. 2004)	74	-	65	-	13
	NSBAP-R 03 (Roh et al. 2009)	65,5	-	53,4	-	10,7
	PROCTOR-SCRIPT (Breugom et al.)	74,4	65,1	62,0	55,6	-
	Swedish Rectal Cancer Registry (Tiselius et al. 2013)	65,8	-	58,5	-	9
	<b>eigene Ergebnisse</b>	72,1	-	63,6	-	5,4

**Tabelle 64: Ergebnisse großer Studien zu Überleben und Rezidiv nach neoadjuvanter Behandlung (5Y-OAS: 5-Jahres-Gesamtüberleben, 10Y-OAS: 10-Jahres-Gesamtüberleben, 5Y-DFS: 5-Jahresrezidivfreies Überleben, 10Y-DFS: 10-Jahresrezidivfreies Überleben, 5Y-LRR: 5-Jahres-Lokalrezidivrate)**

Therapieschema	Studie	5Y-OAS (in %)	10Y-OAS (in %)	5Y-DFS (in %)	10Y-DFS (in %)	5Y-LRR (in %)
<b>neoadjuvant vor- behandelt</b>	CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al. 2004)	76	-	68	-	6
	NSBAP-R03 (Roh et al. 2009)	74,5	-	64,7	-	10,7
	MRC-CR-07,NCIC-CTG C016 (Sebag-Montefiore et al. 2009)	70,3	-	73,6	-	4,7
	TME-Trial (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009)	63,5	48,0	-	-	5,8
	Swedish Rectal Cancer Trial (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005)	58	-	-	-	11
	eigene Ergebnisse	74,9	-	68,8	-	4,6
<b>nicht neoadjuvant vorbehandelt</b>	CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al. 2004)	74	-	65	-	13
	NSBAP-R 03 (Roh et al. 2009)	65,5	-	53,4	-	10,7
	MRC-CR-07,NCIC-CTG C016 (Sebag-Montefiore et al. 2009)	67,9	-	66,7	-	11,5
	Swedish Rectal Cancer Trial (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005)	65,8	-	58,5	-	9
	eigene Ergebnisse	57,7	-	49,3	-	10,9

## 5.2.2 Vergleich der Ergebnisse nach neoadjuvanter Therapie

### Gesamtüberleben

In der vorliegenden Analyse der Daten von 992 Patienten mit einem Rektumkarzinom in UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel, ergab sich mittels Kaplan-Meier-Schätzer ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 68,7% für alle Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel. Neoadjuvant behandelte Patienten hatten mit einem 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 74,9% im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvante Behandlung (5Y-OAS: 57,7%) im LogRank-Test eine hochsignifikant bessere Überlebensrate ( $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Überlebensraten für neoadjuvant therapierte Patienten ähneln denen großer Studien. Der Vergleich von Registerdaten mit randomisierten Studiendaten muss allerdings kritisch betrachtet werden. Bei der CAO/ARO/AIO-94 Studie wurde mit 76% 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) für neoadjuvant therapierte Patienten eine höhere Überlebensrate analysiert, wobei im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit nur Patienten bis 75 Jahre bei Diagnose eingeschlossen wurden und zudem R1/2-resezierte Fälle ausgeschlossen wurden (Sauer et al. 2004). Die niedrigeren Werte für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) beim TME-Trial (5Y-OAS: 63,5%) (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009) oder dem Swedish Rectal Cancer Trial (5Y-OAS: 58%) (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005), hängen unter Umständen einerseits mit dem früheren Studienzeitraum zusammen, in dem die Therapien noch nicht so etabliert waren und zudem mit der Tatsache, dass hier bei keinem Patienten zusätzlich adjuvant therapiert wurde. Das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) nicht neoadjuvant vorbehandelter Patienten (57,7%) dieser Arbeit liegt hingegen unter den Angaben großer Studien (Sauer et al. 2012, Roh et al. 2009, Sebag-Montefiore et al. 2009, Suppiah et al. 2009). Man könnte dies unter anderem dadurch erklären, dass bei diesen Studien oft Altersbegrenzungen vorgegeben waren (Sauer et al. 2012), oder nach Alter randomisiert wurde (Roh et al. 2009), teilweise auch Patienten mit UICC-Stadium I eingeschlossen wurden (Sebag-Montefiore et al. 2009) und bei einigen Studien Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden (Roh et al. 2009). Auch in der Cox-Regressionsanalyse ergaben sich in der vorliegenden Arbeit für neoadjuvant behandelte Patienten des Kollektivs hochsignifikant bessere Überlebensraten gegenüber nicht neoadjuvant behandelten Patienten (HR:0,527; 95%-KI: 0,416-0,667;  $p < 0,001$ ). Dieses fast doppelt so hohe relative Risiko für nicht neoadjuvant behandelte Patienten zu versterben, wird in der multivariablen Analyse auf eine Hazard Ratio von 0,72 ( $p = 0,013$ ) verbessert, sodass nun das Risiko noch rund 30% höher liegt. Dies ist unter anderem Ausdruck der Tatsache, dass in der neoadjuvanten Therapiegruppe die Patienten jünger sind (mittleres Alter: 64,6 vs. 69,7 Jahre) und das Diagnosealter in der multivariablen Analyse aufgenommen wurde und hier mit  $p < 0,001$  einen hochsignifikanten Einflussfaktor darstellte. Auch das Rektumdrittel erweist sich als Einflussfaktor,



mit einem signifikant schlechterem Überleben für Patienten mit Befall des unteren Drittels ( $p=0,039$ ). Die Tumorstadienlokalisation wurde bereits in anderen Studien als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere Ergebnisqualität der Patienten identifiziert (Collette et al. 2007). Die Anzahl entnommener Lymphknoten erwies sich in der vorliegenden Auswertung nicht als relevanter Einflussfaktor ( $HR:0,917$ ;  $p=0,472$ ), wobei bei neoadjuvant behandelten Patienten gerade durch die präoperative Behandlung weniger Lymphknoten nachgewiesen werden können und somit dieses Ergebnis durch ein Downstaging verzerrt sein könnte. Weiterhin wurde als Referenzgruppe die kleinste Gruppe (6,6%) ohne Lymphknotenentnahme gewählt, was auch das Ergebnis beeinflussen könnte. Eine große japanische Studie ( $n=16.865$  Patienten mit Stadium II/III, CRC) analysierte den Einfluss der Anzahl entnommener Lymphknoten auf das Überleben und erkannte hier einen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich des Überlebens, zugunsten der Patienten mit ausgedehnteren Lymphknotenentnahmen (Kotake et al. 2012). Der Residualstatus erwies sich ebenfalls als wichtiger Einflussfaktor auf das Überleben nach neoadjuvanter Therapie. Wie bereits erwähnt, werden in vielen Studien Patienten mit R1/2-Status ausgeschlossen, nicht jedoch in der vorliegenden Arbeit, da eine Adjustierung in den multivariablen Analysen durchgeführt wurde. Patienten mit R1 oder R2 ( $n=70$ ) wiesen ein fast doppelt so hohes Sterberisiko auf, gegenüber R0-resezierten Patienten ( $HR: 1,864$ ;  $p= 0,005$ ).

### **Rezidivraten und Rezidivfreies Überleben nach neoadjuvanter Behandlung**

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden bis zum Einschluss-Datum am 31.12.2012 insgesamt bei 133 Patienten Rezidive berichtet. Es ergab sich somit eine, mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte, kumulative 5-Jahres-Gesamtrezidivrate von 18,5% für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel. In der Literatur finden sich Werte zwischen 20-30% (Suppiah et al. 2009, Roh et al. 2009). Nach 5 Jahren betrug der Anteil an lokoregionären Rezidiven in dieser Untersuchung 6,0% und an Fernmetastasenrezidiven 15,7%. Bis auf drei Fälle traten alle Rezidive innerhalb von 5 Jahren auf. In der CAO/ARO/AIO-94-Studie traten 98% der Lokalrezidive innerhalb von 5 Jahren auf, was vergleichbar ist (Sauer et al. 2012).

Nach neoadjuvanter Behandlung ergab sich eine 5-Jahres-Gesamtrezidivrate von 16,4%, gegenüber 23,9% bei nicht neoadjuvant therapierten Patienten ( $p=0,005$ ). In der niederländischen TME-Studie (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009) betrugen die Gesamtrezidivraten nach 10 Jahren 26% bzw. 32% und ergaben auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ( $p=0,03$ ). Nachdem in dieser Arbeit nur drei Rezidive später als fünf Jahre nach Diagnose auftraten, erkennt man ein vergleichbar gutes Ergebnis im Kollektiv, wobei zu beachten ist, dass die Patienten in der niederländischen TME-Studie kei-

ne adjuvante Chemotherapie bekamen. Im QUASAR-Trial hingegen ergab sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne neoadjuvanter Behandlung, hinsichtlich der Rezidivraten (Bujko et al. 2010).

Die Lokalrezidivrate unterschied sich zwischen neoadjuvant behandelten Patienten und nicht neoadjuvant behandelten Patienten hochsignifikant ( $p < 0,001$ ), mit 5-Jahreslokalrezidivraten von 4,6% und 10,9%. In der Literatur finden sich teilweise ähnliche Werte für neoadjuvant behandelte Patienten in vergleichbaren Studien, z.B. mit einer 5-Jahreslokalrezidivrate von 6% in der CAO/ARO/AIO-94-Studie, oder 4,7% in der MRC-CR-07 NCIC-CTG-Studie (Sauer et al. 2004, Sebag-Montefiore et al. 2009). In anderen Studien findet man hingegen Werte, die mehr als doppelt so hoch liegen, beispielsweise 5-Jahreslokalrezidivraten von 10,7% im NSBAP-R03-Trial (Roh et al. 2009) und 11% im Swedish Rectal Cancer Trial (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005). Im NSBAP-R03-Trial waren die Lokalrezidivraten für nicht neoadjuvant behandelte Patienten identisch mit denen der neoadjuvant therapierten Patienten (Roh et al. 2009). Im Gegensatz hierzu wurde in der CAO/ARO/AIO-Studie (Hohenberger et al. 2009) ein hochsignifikanter Unterschied der Lokalrezidivrate festgestellt. Auch bei der niederländischen TME-Studie wurde ein hochsignifikanter Unterschied der Lokalrezidivrate zwischen Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie und Patienten ohne neoadjuvante Therapie festgestellt (Van Gijn et al. 2011). Die 5-Jahreslokalrezidivrate von nicht neoadjuvant behandelten Patienten ist in dieser Arbeit mit 10,9% ähnlich den in der Literatur zu findenden Werten (Sauer et al. 2012, Roh et al. 2009, Sebag-Montefiore et al. 2009, Tiselius et al. 2013).

Die 5-Jahresrate der Fernmetastasenrezidive erwies sich zwischen beiden Therapiegruppen, im Unterschied zu den lokoregionären Rezidiven, nicht als unterschiedlich, mit Werten von 14,9% für neoadjuvant Behandelte und 17,4% für Patienten ohne neoadjuvante Therapie ( $p = 0,206$  im LogRank-Test). Auch Sauer et al. beschreibt in der CAO/ARO/AIO-94-Studie keinen Einfluss der präoperativen Radiochemotherapie auf die Fernmetastasenrezidivrate (Sauer et al. 2004). Nach fünf Jahren lagen hier die Werte bei 36% für neoadjuvant behandelte Patienten und 38% für Patienten ohne neoadjuvante Therapie (Sauer et al. 2004). In der niederländischen TME-Studie ergab sich ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der distalen Rezidive (Van Gijn et al. 2011) mit 10-Jahresraten von 25% und 28%. Die neoadjuvante Behandlung hat somit vor allem einen relevanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle.

Auch beim rezidivfreien Überleben ergaben sich in den durchgeführten Analysen hochsignifikante Unterschiede, je nachdem ob Patienten eine neoadjuvante Behandlung erhielten, oder nicht ( $p < 0,001$  im Logrank-Test) und zwar sowohl für das rezidivfreie Überleben insgesamt,

sowie für das lokal- und das fernmetastasenrezidivfreie Überleben separat betrachtet. Die Werte für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) betrugen in dieser Arbeit 68,8% für neoadjuvant behandelte Patienten und 49,3% für Patienten ohne neoadjuvante Behandlung. Für die neoadjuvante Gruppe sind diese Ergebnisse somit mit denen anderer Studien in etwa vergleichbar (Roh et al. 2009, Sebag-Montefiore D. et al. 2009). Auch in der MRC-CR-07-Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten Behandlung und dem krankheitsfreien Überleben festgestellt (Madoff 2009), wobei in dieser Studie, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, der Einfluss nicht ebenso für das Gesamtüberleben zutraf. Die 5-Jahresrezidivfreien Überlebensraten der adjuvanten Gruppe des Patientenkollektivs hingegen erweisen sich, wie analog beim Gesamtüberleben festgestellt, etwas schlechter gegenüber anderen Studien. Zur Interpretation der niedrigeren Überlebensraten können dieselben Argumente wie beim Gesamtüberleben angebracht werden (z.B. Altersbegrenzung der Studienteilnehmer, Ausschluss multimorbider Patienten, Einschluss von UICC-Stadium I). In den entsprechenden Cox-Regressionsanalysen ergab sich, analog zum Gesamtüberleben, in der univariablen Analyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) und in der multivariablen Analyse ein Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau ( $p = 0,01$ ), zwischen neoadjuvant therapierten Patienten und Patienten ohne neoadjuvante Vorbehandlung. Der Unterschied des Risikos zu versterben, oder ein Rezidiv zu erleiden, verminderte sich durch Einbezug der Einflussfaktoren um knapp 20%. Auch hier erwies sich der Einflussfaktor Alter bei Diagnose als einziger hochsignifikanter Wert ( $p < 0,001$ ) und machte für sich alleine rund 10% des Unterschieds aus (die Hazard Ratio nur mit dem Alter als weiteren Einflussfaktor betrug 0,641;  $p < 0,001$ ). Der Faktor Höhenlokalisation zeigte hier knapp keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, im Unterschied zum Gesamtüberleben, mit p-Werten von 0,083 für das untere Drittel und  $p = 0,053$  für bereichsübergreifende Tumore, jeweils im Vergleich zum mittleren Drittel. Die Lymphgefäßinvasion L1 und die Venengefäßinvasion V1/2 waren beim rezidivfreien Überleben relevante Faktoren ( $p = 0,0002$  und  $p = 0,021$ ) und weiterhin zeigte sich erneut die Residualklassifikation R1/2 als prognostisch ungünstiger gegenüber R0 ( $p = 0,023$ ) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse.

### **5.2.3 Vergleich der Ergebnisse nach Therapiegruppen**

Die Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel werden im folgenden Abschnitt nach Therapiegruppen aufgeteilt (neoadj. RT/RCT + adj. CT, neoadj. RT/RCT, adj. CT) und in Bezug auf Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, sowie die Rezidivraten mit den Daten aus randomisierten Studien verglichen.

## Gesamtüberleben

Bei der 5-Jahresüberlebensrate (5Y-OAS) ergab sich für Patienten mit leitliniengerechter Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) mit 84,5% der beste Wert, gegenüber den anderen Therapien (neoadj. RT/RCT: 61,7%, adj. RT/CT/RCT: 72,1%). Im Vergleich zu Angaben aus anderen Studien, erweist sich die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit perioperativen Schema nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) in der vorliegenden Arbeit als gut, denn hier findet man Werte zwischen 67,2% im EORTCC-Trial (Collette et al. 2007) und 76,9% im FFCD 9203-Trial (Gérard et al. 2006). Auch die Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) weisen im 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) einen mit der Literatur gut vergleichbaren Wert auf. Die Überlebensrate liegt fast genauso hoch wie in der niederländischen TME-Studie (63,5%) (Van Gijn et al. 2011) und ist etwas besser als die 5-Jahresüberlebensrate des Swedish Rectal Cancer Trials (58%) (Suppiah et al. 2009). Der Wert, der beim NSBAP-R03-Trial gefunden wurde (74,5%) (Roh et al. 2009), ist hingegen über 10% besser, als der Wert der vorliegenden Auswertungen. Sowohl bei der niederländischen TME-Studie, als auch beim Swedish Rectal Cancer Trial wurde als neoadjuvante Therapie jeweils nur Radiotherapie gegeben und keine zusätzliche präoperative Chemotherapie, im Gegensatz zu vielen Fällen der vorliegenden Arbeit (n=377 Patienten von n=392 Patienten mit neoadj. RT/RCT + adj. CT). Bei den adjuvant therapierten Patienten liegt das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) des Kollektivs (72,1%) im oberen Mittelfeld der Werte, die in der Literatur zu finden sind (Suppiah et al. 2009, Roh et al. 2009, Sauer et al. 2012, Breugnot et al.).

Im Logrank-Test erwies sich die leitlinienadhärente Therapie mit  $p < 0,001$  hochsignifikant besser gegenüber neoadjuvanter Therapie alleine, sowie gegenüber keiner Therapie. Im Vergleich zu Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie ergab sich mit  $p = 0,002$  ein signifikanter Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis der vorliegenden Arbeit konnte die CAO/ARO/AIO-94-Studie keinen Unterschied zwischen kompletter perioperativer Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und alleiniger adjuvanter Behandlung (adj. RCT) feststellen ( $p = 0,80$ ) (Hohenberger et al. 2009). Im EORTCC-22921-Trial konnte ebenso kein Vorteil für das Gesamtüberleben bei einer zusätzlichen adjuvanten Therapie nach neoadjuvanter Therapie bestätigt werden (Collette et al. 2007).

In den vorliegenden Untersuchungen ergab sich ein Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau im Logrank-Test, in Bezug auf das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS), zwischen Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) und Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) (61,7% vs. 72,1%;  $p = 0,024$ ). Beim NSBAP-R03-Trial, bei dem die alleinige neoadjuvante Radiochemotherapie mit der alleinigen adjuvanten Radiochemotherapie verglichen wurde, ergab sich im Cox-Proportional-Hazard-Model hingegen kein Un-

terschied zwischen beiden Therapien (HR: 0,69;  $p=0,065$ ). Hier erwies sich jedoch, im Gegensatz zu diesen Auswertungen, die präoperative Therapie als etwas günstiger (Roh et al. 2009). Ob Patienten jedoch gar keine Therapie erhielten, oder die alleinige neoadjuvante oder adjuvante Behandlung, erwies sich in dieser Arbeit im Logrank-Test als hochsignifikant unterschiedlich ( $p<0,001$ ). Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu, hatten im Kollektiv ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 40,4%. Dieser Wert liegt im Vergleich zu Angaben aus der Literatur niedriger. Bei der niederländischen TME-Studie beispielsweise, ergab sich für Patienten mit alleiniger Operation ein Wert (5Y-OAS) von 64,3% und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten mit zusätzlicher Radiotherapie (5Y-OAS: 63,5%) (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009). Beim Swedish Rectal Cancer Trial lag die 5-Jahresüberlebensrate (5Y-OAS) für Patienten ohne Therapie bei 48,0%. In dieser Studie ergab sich, wie in der vorliegenden Arbeit, ein signifikant besserer Wert bei Patienten mit zusätzlicher neoadjuvanter Radiotherapie (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005). Das schlechtere 5-Jahresüberleben für Patienten mit prä- gegenüber postoperativer Therapie, konnte in der vorliegenden Arbeit in einer weiteren Unteranalyse, durch Ausschluss von Patienten die innerhalb eines halben Jahres nach der Operation verstarben, angeglichen werden, auf 68,3%. Diese frühverstorbenen Patienten konnten keine adäquate adjuvante Therapie mehr erhalten und beeinflussten somit das Überleben (5Y-OAS), sowohl von Patienten die bereits neoadjuvante Therapie erhielten, als auch Patienten die noch keine perioperative Therapie erhielten. Dieser Einfluss der Frühverstorbenen auf das Gesamtüberleben erklärt den steilen Abfall der Kaplan-Meier-Kurven für neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie und von Patienten ohne Therapie innerhalb des ersten Jahres.

In der Cox-Regressionsanalyse zum Gesamtüberleben nach Therapieschemata, ergab sich in der univariablen Analyse für alle drei Therapieschemata ein hochsignifikant besseres Gesamtüberleben gegenüber Patienten die nicht therapiert wurden, oder bei denen keine Angabe hierzu vorhanden war ( $p<0,001$ ). Die günstigste Prognose ergab sich hierbei für die leitlinienadhärente perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT), mit einem fast 6-fach besseren Überleben, gegenüber Patienten ohne Therapie (HR: 0,174; 95%-KI: 0,122-0,246). Patienten mit adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) hatten ein etwa 65% geringeres Sterberisiko (HR: 0,353; 95%-KI: 0,250-0,497), Patienten mit neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) ein etwa 50% niedrigeres Risiko (HR: 0,532; 95%-KI: 0,395-0,715), auch hier jeweils im Vergleich zu Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe. Hierbei ist zu erwähnen, dass Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie im untersuchten Kollektiv durchschnittlich älter und somit multimorbider waren, gegenüber Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie, oder alleiniger adjuvanter Therapie. Dieser Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben schlug sich auch in der multivariablen Analyse deutlich durch, denn es

zeigte sich hier als hochsignifikanter Einflussfaktor ( $p < 0,001$ ) und führte zu einer Verringerung der Differenz. Nur das Diagnosealter als Einflussfaktor ergab für neoadjuvant behandelte Patienten (neoadj. RT/RCT) einen p-Wert von 0,019, im Vergleich zu keiner Therapie. Unter Einbezug aller Faktoren stieg der p-Wert auf etwa das Doppelte an (0,040). Die leitlinienadhärente Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) blieb unter Einschluss aller anderen Faktoren weiterhin hochsignifikant günstiger ( $p < 0,001$ ). Die alleinige adjuvante Behandlung (adj. CT) erwies sich nur unter Einschluss des Alters als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und unter Einbezug der weiteren Faktoren mit  $p = 0,001$  signifikant günstiger auf 5%-Signifikanzniveau, gegenüber keiner Therapie.

Neben dem Diagnosealter zeigten sich weitere entscheidende Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Patienten mit einem Tumorbefall im unteren Drittel hatten schlechtere Ergebnisse für das Gesamtüberleben, gegenüber den Patienten mit einem Tumor im mittleren Drittel. Dieser Einfluss zeigte sich bei der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nach Therapieschemata, analog zur multivariablen Analyse nach neoadjuvanter Therapie, als signifikant ( $p = 0,049$ ). Die Venengefäßinvasion (V1/2:  $p = 0,023$ ; VX/k.A.: 0,007) war hier erneut eine relevante Variable für das Überleben. Die Residualklassifikation ergab mit  $p = 0,032$  für R1/2 und  $p = 0,010$  für RX/k.A. ebenfalls signifikant ungünstigere Hazard Ratios in der multivariablen Analyse. Die Anzahl untersuchter Lymphknoten hingegen zeigte erneut keinen Unterschied. Den Dulk et al. fanden in einer Analyse der niederländischen TME-Studie unter anderem die distale Lokalisation des Tumors, sowie ebenfalls das Alter als unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben bei Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III (Den Dulk et al. 2009). Chiang et al. konnten in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie an 884 Patienten mit T3/4-Rektumkarzinomen anhand von uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss der Tumorphöhenlokalisation auf das 5-Jahresgesamtüberleben (5Y-OAS) und ebenso das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) feststellen (Chiang et al. 2014).

## **Rezidivraten und Rezidivfreies Überleben**

Im Folgenden werden die Rezidivraten der Patienten mit unterschiedlichen Therapien mit Daten aus der Literatur verglichen und interpretiert. Die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ergab im untersuchten Kollektiv eine 5-Jahres-Gesamtrezidivrate von 15,8%. Diese lag etwas niedriger als bei Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) (16,3%), und deutlich niedriger als bei Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) (21,4%). Yeo et al. beschreiben in ihrer Arbeit Rezidivraten von 16,5% für präoperative Radiochemotherapie und 15,5% für Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie (Yeo et al. 2013), wobei bei dieser retrospektiven Datenanalyse Patienten

mit cT3-4 präoperativ und Patienten mit pT3/4 oder N+ postoperativ therapiert wurden. Im Vergleich zum vorliegenden Kollektiv zeigten sich in dieser Analyse somit vergleichbare Werte für neoadjuvante Therapie, sowie rund 5% niedrigere Rezidivraten für adjuvante Therapie, obwohl die Patienten mit positiven Lymphknoten diese Gruppe bildeten. In der niederländischen TME-Studie wurden für Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie Rezidivraten von 23% gefunden, was über dem Wert der vorliegenden Arbeit liegt. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um den Wert 10 Jahre nach Randomisierung handelt und nicht um die 5-Jahresrate (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009).

In dieser Arbeit ergab sich im Logrank-Test ein Unterschied hinsichtlich der Rezidivraten zwischen Patienten die keine Therapie erhielten und Patienten die leitliniengerecht behandelt wurden ( $p=0,009$ ). Der Unterschied zwischen der leitliniengerechten Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und selektiver prä- oder postoperativer Therapie ergab hingegen jeweils keine signifikanten Unterschiede im Logrank-Test, wobei der Unterschied gegenüber alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/CT/RCT) weitaus geringer war ( $p=0,862$ ), als gegenüber alleiniger adjuvanter Behandlung (adj. RT/CT/RCT) ( $p=0,074$ ). Der Unterschied zwischen prä- und postoperativer Therapie erwies sich mit  $p=0,128$  als nicht signifikant. Die ausschließliche neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT) zeigte sich gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe als signifikant überlegen ( $p=0,033$ ), das adjuvante Schema (adj. RT/CT/RCT) hingegen nicht ( $p=0,508$ ).

Die 5-Jahresrezidivrate für lokoregionäre Rezidive ergab 3,4% für die leitliniengerechte Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT), sowie 4,0% für die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/RCT). Patienten die eine adjuvante Therapie erhielten wiesen Lokalrezidivraten von 5,4% auf und Patienten ohne Therapie erlitten in 19,9% der Fälle ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose. Vergleicht man die Ergebnisse für präoperativ behandelte Patienten des Kollektivs mit Werten aus der Literatur, so findet man ähnliche oder aber höhere Werte für die Lokalrezidivraten. Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie zeigten in der CAO/ARO/AIO-94-Studie eine 5-Jahreslokalrezidivrate von 6% (Sauer et al. 2004). In der FFCD-9203-Studie ergaben sich 5-Jahreslokalrezidivraten von bis zu 16,5% (bei Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie), sowie 8,1% für Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie (Gérard et al. 2006). Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie in dieser Arbeit schnitten mit deren 5-Jahresrate für Lokalrezidive von 4,0% gegenüber den vergleichbaren Werten der Literatur besser ab, denn mit 5-Jahreswerten von 10,7% im NSBAP-R03-Trial (Roh et al. 2009) bzw. 11% im Swedish Rectal Cancer Trial (Tiselius et al. 2013) zeigten sich hier, für die Gruppe der neoadjuvanten Radiotherapie, Lokalrezidivraten die mehr als doppelt so hoch lagen. In der niederländischen TME-Studie wird eine 5-Jahreslokalrezidivrate von

5,8% für neoadjuvante Radiotherapie angegeben (Van Gijn et al. 2011, Suppiah et al. 2009). Man muss an dieser Stelle erwähnen, dass sowohl in der niederländischen TME-Studie, als auch im Swedish Rectal Cancer Trial präoperativ nur bestrahlt wurde und keine Chemotherapie gegeben wurde. Im FFCD9203-Trial ergab die zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie präoperativ einen signifikanten Unterschied für Lokalrezidive, gegenüber alleiniger neoadjuvanter Bestrahlung, wobei in dieser Studie alle Patienten adjuvant therapiert wurden (Gérard et al. 2006). Somit könnten die besseren Werte der neoadjuvant behandelten Patienten dieser Arbeit auch unter Umständen mit der oft zusätzlich durchgeführten Chemotherapie in Zusammenhang gebracht werden. Für die alleinige adjuvante Therapie findet man in der Literatur Werte zwischen 9% und 10,7% für die 5-Jahreslokalrezidivrate (Roh et al. 2009, Suppiah et al. 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liegen mit einer 5-Jahreslokalrezidivrate von 5,4% für nur adjuvant therapierte Patienten (adj. RT/CT/RCT) somit etwa halb so niedrig im Vergleich zu anderen Studien.

Im Logranktest ergab sich zwischen leitliniengerecht behandelten Patienten (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) kein signifikanter Unterschied, in Bezug auf die 5-Jahreslokalrezidivrate ( $p=0,928$ ). Der Unterschied zwischen dem leitlinienadhärenten Schema (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und der ausschließlich adjuvanten Therapie (adj. RT/CT/RCT) war nicht signifikant ( $p=0,481$ ). Ebenso erwies sich die alleinige neoadjuvante Behandlung (neoadj. RT/RCT) gegenüber der alleinigen adjuvanten Behandlung (adj. RT/CT/RCT) im vorliegenden Kollektiv als nicht signifikant besser ( $p=0,463$ ), was die Lokalrezidivrate anbelangt. Ein positiver Einfluss der präoperativen Therapie auf die Lokalrezidivrate wurde in der CAO/ARO/AIO-94-Studie von Sauer et al. beschrieben (Sauer et al. 2012, Hohenberger et al. 2009, Sauer et al. 2004). Auch beim MRC-CR07 und NCIC-CTG C016-Trial (Sebag-Montefiore et al. 2009) wurde ein relevanter Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf die Lokalrezidivrate beschrieben und der Unterschied gegenüber alleiniger adjuvanter Therapie wurde hier als hochsignifikant festgestellt (die 5-Jahreslokalrezidivrate für neoadjuvant therapierte Patienten lagen hier bei 4,7% und für adjuvant therapierte Patienten bei 11,5%). Auch in einer multizentrischen randomisierten Studie von 471 Patienten die neoadjuvante Radiotherapie mit adjuvanter Chemotherapie verglich, ergab sich eine signifikant bessere Lokalrezidivrate (13% vs. 21%;  $p<0,02$ .) (Pahlman et al. 1990). Beim NSBAP-R03-Trial hingegen wurde, wie in der vorliegenden Analyse, kein Unterschied in der Lokalrezidivrate zwischen Patienten mit neoadjuvantem Schema (neoadj. RT/RCT) und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie (adj. CT) gefunden, denn hier hatten beide Therapiegruppen Werte von 10,7% (Roh et al. 2009).

Patienten ohne perioperative Therapie, oder ohne Angabe hierzu, hatten in der vorliegenden Arbeit eine 5-Jahreslokalrezidivrate von 19,9%. Es ergab sich im Logranktest zwischen Pati-



enten mit neoadjuvanter Behandlung (sowohl bei neoadj. RT/RCT + adj. CT, als auch bei neoadj. RT/RCT) ein jeweils hochsignifikanter Unterschied, gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe ( $p < 0,001$ ) und die alleiniger adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) erwies sich als signifikant besser gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe ( $p = 0,002$ ), in Bezug auf die Lokalrezidivrate. Van Gijn et al. beschreiben für Daten der niederländischen TME-Studie einen Vorteil von Patienten mit neoadjuvanter Therapie, im Vergleich zu Patienten ohne Therapie (Van Gijn et al. 2011). Auch im Swedish Rectal Cancer-Trial zeigte sich der Unterschied zwischen neoadjuvanter Therapie und alleiniger Operation als hochsignifikanter unterschiedlich, mit 5-Jahreslokalrezidivraten von 11% für neoadjuvante Radiotherapie und TME und 27% für TME alleine (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005). Tiselius et al. verglichen in seiner retrospektiven Studie der Swedish Rectal Cancer Registry den Unterschied zwischen zusätzlicher adjuvanter Therapie oder keiner adjuvanten Therapie nach der Operation und konnten in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate feststellen (Tiselius et al. 2013).

Betrachtet man nur die Ergebnisse der 5-Jahresrate für Fernmetastasenrezidive in dieser Arbeit, so liegen die Werte insgesamt höher als die Werte für Lokalrezidive. Patienten mit Therapie nach Leitlinien (neoadj. RT/RCT + adj. CT) hatten mit einem Wert von 14,8% eine vergleichbare Rate an Fernmetastasen wie Patienten mit neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) ohne adjuvante Anschlusstherapie (15,0%). Für die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) lag der Wert mit 20,4% am höchsten beim Vergleich aller Therapien und auch höher als bei Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe hierzu (13,1%), allerdings nicht signifikant unterschiedlich zum 5%-Niveau. In der vorliegenden Arbeit traten nur insgesamt drei Rezidive (darunter zwei Fernmetastasenrezidive) später als fünf Jahre nach Diagnose auf. Bei der CAO/ARO/AIO-94-Studie ergaben sich 5-Jahreswerte von 36% vs. 38% (neoadj. RCT + adj. CT vs. adj. RCT) (Sauer R. et al. 2004).

Im Logrank-Test bestand sowohl zwischen leitlinienadhärenter Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) und alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) kein Unterschied ( $p = 0,922$ ), als auch zwischen leitliniengerechter Therapie und keiner Therapie ( $p = 0,827$ ). Die alleinige adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT) erwies sich, gegenüber dem kompletten perioperativen Schema (neoadj. RT/RCT + adj. CT), als grenzwertig nicht signifikant ( $p = 0,070$ ). Gegenüber neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie alleine ( $p = 0,114$ ) ergab sich für die alleinige adjuvante Therapie (adj. RT/CT/RCT) kein Unterschied in der Fernmetastasenrezidivrate, ebenso im Vergleich zu keiner Therapie/keiner Angabe ( $p = 0,111$ ). Zwischen alleiniger neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) und Patienten ohne Therapie, oder ohne Angabe, bestand ebenfalls kein Unterschied ( $p = 0,769$ ).

Die nicht signifikant höheren Fernmetastasenrezidivraten bei Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie in den vorliegenden Untersuchungen könnten sich unter anderem dadurch erklären, dass in dieser Therapiegruppe, in der im untersuchten Zeitraum anteilmäßig mehr Patienten verstorben sind, dadurch weniger Rezidive auftreten konnten. Adjuvant therapierte Patienten wiesen bessere Überlebensraten auf, als Patienten mit alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/CT/RCT) (5Y-OAS: 72,1% vs. 61,7%). Dieser Unterschied war im Logrank-Test auf 5%-Niveau signifikant ( $p=0,024$ ). Gegen diese Annahme spricht, dass sich unter Ausschluss frühverstorbener Patienten die alleinige prä- bzw. postoperative Therapie nicht mehr signifikant unterschieden ( $p=0,327$ ). Zudem kann man interpretieren, dass Patienten mit aggressiver wachsenden Tumoren häufiger eine adjuvante Therapie erhielten, im Vergleich zu Patienten mit weniger aggressiven Tumoren. Weiterhin sind die Patienten mit adjuvanter Therapie in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich jünger, als die Patienten die nur neoadjuvant therapiert wurden oder keine Therapie erhielten. Durch die geringere Multimorbidität der adjuvant behandelten Patienten lebten diese länger und hatten unter Umständen „mehr Zeit“ ein Rezidiv zu erleiden (wofür allerdings mit der Kaplan-Meier-Methode weitgehend adjustiert wird).

Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich die leitliniengerechte Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) in der vorliegenden Arbeit als günstigste Therapie ( $p<0,001$  im Logrank-Test gegenüber neoadjuvanter Radio-/Radiochemotherapie und gegenüber keiner Therapie/keiner Angabe, sowie  $p=0,003$  gegenüber alleiniger adjuvanter Therapie), mit einem 5-Jahresrezidivfreien Überleben (5Y-DFS) von 76,7%. Vergleicht man dieses Ergebnis mit anderen Studien, so erweist es sich als bis zu 20% besser. Bei der FFCD-9203-Studie wurden rezidivfreie Überlebensraten von 55,5% (neoadj. RT + adj. CT) bzw. 59,4% (neoadj. RCT + adj. CT) gefunden (Gérard et al., 2006). Beim EORTC-Trial ergab sich für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) bei kompletter perioperativer Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ein Wert von 58,2% (Collette et al. 2007, Bosset et al. 2008).

In den Patientengruppen, die alleinige neoadjuvante (neoadj. RT/RCT) oder adjuvante (adj. RT/CT/RCT) Therapie erhielten, unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit die 5-Jahresrezidivfreien Überlebensraten nicht auf 5%-Signifikanzniveau, wobei die alleinige adjuvante Therapie leicht bessere Werte aufzeigte (57,9% bzw. 63,6%;  $p=0,139$  im Logrank-Test). Für beide Werte finden sich in der Literatur ähnliche Werte (Roh et al. 2009, Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005, Tiselius et al. 2013). Bei der NSBAP-R03-Studie ergab sich, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, zwischen beiden Therapiegruppen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ein Unterschied mit einem signifikant besseren Wert in der Cox-Regressionsanalyse für die neoadjuvante Therapiegruppe.

Im Vergleich zu den Patienten ohne Therapie (5Y-DFS: 32,3%) erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit alle drei Therapien als hochsignifikant günstiger im Logrank-Test ( $p < 0,001$ ).

Die rezidivfreien Überlebensraten nur für lokoregionäre Rezidive ergeben ein ähnliches Bild, wie die Werte für das gesamtrezidivfreie Überleben. Die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ergab erneut die besten Werte mit 85,1% ( $p < 0,001$  gegenüber neoadj. RT/RCT, sowie gegenüber keiner Therapie/k.A. und  $p = 0,001$  im Vergleich zu adj. RT/CT/RCT im Logrank-Test). Alleinige prä- oder postoperative Therapie unterschieden sich hier auf 5%-Signifikanzniveau (neoadj. RT/RCT: 60,7% vs. adj. RT/CT/RCT: 70,8%;  $p = 0,02$ ). Beide Schemata (neoadj. RT/RCT bzw. adj. RT/CT/RCT) zeigten sich erneut als hochsignifikant besser, gegenüber keiner Therapie (36,1%;  $p < 0,001$ ). In der vorliegenden Arbeit wurden auch Analysen speziell für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-DFS) von Fernmetastasen generiert. Erneut ergaben sich hier die besten Werte für die leitliniengerechte Therapie (5-Jahresrate: 76,4%). Dieses perioperative Schema (neoadj. RT/RCT + adj. CT) zeigte gegenüber alleiniger neoadjuvanter Behandlung (neoadj. RT/RCT) ( $p < 0,001$ ) und gegenüber alleiniger adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) ( $p = 0,003$ ) Unterschiede im Logrank-Test. Die alleinige präoperative (5Y-DFS: 57,6%), gegenüber der alleinigen postoperativen Therapie (5Y-DFS: 63,5%), brachte hier im Logrank-Test keinen signifikanten Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau ( $p = 0,147$ ). Patienten ohne Therapie hatten auch hier die niedrigsten Überlebensraten (36,0%) und sind im Logrank-Test gegenüber den anderen Therapien auch hier prognostisch ungünstiger ( $p < 0,001$ ).

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse erwies sich, analog zum 5-Jahresüberleben (5Y-OAS), jede Therapie als hochsignifikant günstiger gegenüber keiner Therapie ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich zum Gesamtüberleben war das Risiko leitlinienadhärent behandelter Patienten (neoadj. RT/RCT + adj. CT) beim rezidivfreien Überleben etwas höher, mit einer Hazard Ratio von 0,237 (95%-KI: 0,174-0,321), gegenüber der Hazard Ratio von 0,174 beim Gesamtüberleben. Für die Patienten mit ausschließlich neoadjuvanter Therapie (neoadj. RT/RCT) (HR: 0,532; 95%-KI: 0,401-0,705) und für Patienten mit ausschließlich adjuvanter Therapie (adj. RT/CT/RCT) (HR: 0,411; 95%-KI: 0,298-0,568) war das Risiko ungefähr halb so hoch, vergleichend zu Patienten ohne Therapie. Die alleinige adjuvante Therapie zeigte sich beim rezidivfreien Überleben im Vergleich zum Gesamtüberleben etwas weniger vorteilhaft gegenüber keiner Therapie, denn beim Gesamtüberleben lag die Hazard Ratio für adjuvante Therapie bei 0,353.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse blieb die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT), sowie die alleinige adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT), hochsignifikant besser im Vergleich zu keiner perioperativen Therapie ( $p < 0,001$ ). Auch das ausschließlich neoadjuvante Schema (neoadj. RT/RCT) ( $p = 0,008$ ) erwies sich als signifikant besser auf

5%-Signifikanzniveau, im Vergleich zu keiner Therapie. Die hierbei relevanten Einflussfaktoren für das rezidivfreie Überleben ähneln dem Ergebnis beim Gesamtüberleben. Im Gegensatz zu allen bisher berichteten Cox-Regressionsanalysen zeigte sich hier das Diagnosealter nicht als hochsignifikanter Einflussfaktor, jedoch auf 5%-Niveau signifikant ( $p=0,002$ ). Bei der Tumorhöhenlokalisation ergaben sich, im Gegensatz zum Gesamtüberleben, keine signifikant schlechteren Werte für das untere Rektumdrittel ( $p=0,055$ ). Die bereits mehrfach genannten Faktoren Lymphgefäß- (L1) und Veneninvasion (V1/2) waren auch hier auf 5%-Niveau signifikant ( $p=0,001$  bzw.  $p=0,009$ ), im Vergleich zu keiner Gefäßinvasion (L0 bzw. V0). Die Residualklassifikation R1/2 zeigte sich grenzwertig nicht signifikant schlechter vergleichend zu R0 ( $p=0,081$  für R1/2 und  $p=0,052$  für RX/k.A.).

An dieser Stelle sei erwähnt, dass in keiner der multivariablen Cox-Regressionsanalysen die Einflussfaktoren Geschlecht, UICC-Stadium (II oder III), oder Anzahl entnommener Lymphknoten eine Rolle für das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben der Patienten auf 5%-Signifikanzniveau spielten. Das Grading G3/4 zeigte sich nur beim Gesamtüberleben als grenzwertig nicht signifikant schlechter, im Vergleich zu G1/2 ( $p=0,069$  für neoadjuvante Therapie, bzw.  $p=0,070$  für die Therapieschemata), beim rezidivfreien Überleben zeigte sich kein Unterschied.

## **5.2.4 Vergleich der Ergebnisse nach UICC-Stadium**

Als weitere Untersuchung wurden in der vorliegenden Arbeit die beiden Tumorstadien UICC-Stadium II und UICC-Stadium III (mittleres/unteres Rektumdrittel) hinsichtlich des Überlebens, des rezidivfreien Überlebens, sowie der Rezidivrate untersucht. Von den 992 Patienten hatten 362 einen Tumor in Stadium II und 630 Patienten einen Tumor in Stadium III.

### **Gesamtüberleben**

Bei Patienten mit Stadium II ergab sich in der Analyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 64,0% und bei UICC-Stadium III von 71,2%. Die medianen Überlebenszeiten betrugen 8,2 Jahre (UICC-Stadium II) und 10,3 Jahre (UICC-Stadium III). Trotz des Lymphknotenbefalls bei Patienten mit Stadium III hatten diese somit im Kollektiv die besseren Überlebensraten. An dieser Stelle ist erneut darauf hinzuweisen, wie in der vorliegenden Arbeit die UICC-Stadien aus den TNM-Angaben der Patienten generiert wurden: Erhielt der Patient eine neoadjuvante Vorbehandlung, so wurde der klinische TNM-Status für das UICC-Stadium gewählt, wurde der Patient hingegen nicht neoadjuvant behandelt, so entspricht in der vorliegenden Arbeit die pathologische TNM-Klassifikation dem generierten UICC-Stadium. Im UICC-Stadium III wurde mit 73,0% in der Untergruppe anteilmäßig häufiger neoadjuvant therapiert, als in Stadium II. Hier liegt der Anteil neoadjuvanter Behandlung bei 60,5%. Der Unterschied erwies sich als hochsignifikant zwischen beiden

Stadien. Somit wurde in UICC-Stadium III häufiger der klinische TNM-Status als UICC-Stadium angenommen, in UICC-Stadium II öfters der pathologische TNM-Status.

Betrachtet man die 5-Jahresüberlebensraten nach neoadjuvanter Behandlung in den beiden UICC-Stadien, so ist der Unterschied in beiden Stadien zwischen den neoadjuvant vorbehandelten Patienten und den Patienten die keine neoadjuvante Therapie erhielten jeweils im Logrank-Test hochsignifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). In UICC-Stadium II hatten neoadjuvant therapierte Patienten ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 76,4% und nicht neoadjuvant behandelte Tumorkpatienten von 56,0%. In UICC-Stadium III lagen die entsprechenden Werte bei 79,2% bzw. 62,9% und somit jeweils über den Werten von UICC-Stadium II. In der niederländischen TME-Studie der Dutch Rectal Cancer Group vergleichend betrachtet, lagen die Werte für das Gesamtüberleben nach 10 Jahren, bei Patienten die präoperativ eine Radiotherapie bekamen, in UICC-Stadium II bei 50% und in UICC-Stadium III bei 39%. Patienten mit alleiniger TME hatten in Stadium II ein 10-Jahresgesamtüberleben (10Y-OAS) von 55% und in Stadium III von 37%. Die Unterschiede erwiesen sich hier in beiden Stadien, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, jeweils nicht als signifikant (UICC II:  $p = 0,321$  bzw. UICC III:  $p = 0,526$ ). Da diese Werte die Überlebensrate nach 10 Jahren widerspiegeln, können sie nicht direkt mit den 5-Jahresüberlebensraten (5Y-OAS) der vorliegenden Arbeit in Beziehung gesetzt werden, jedoch sieht man in der niederländischen TME-Studie, im Gegensatz zu diesen Auswertungen, keine besseren Überlebensraten für Stadium III gegenüber Stadium II. Ebenso erwiesen sich im Swedish Rectal Cancer Trial Patienten mit UICC-Stadium III prognostisch ungünstiger, gegenüber UICC-Stadium II. Hier lagen die Gesamtüberlebensraten (OAS) nach einem medianen Follow-Up von 13 Jahren in UICC-Stadium II bei 38% und 30% (neoadjuvante Radiotherapie gegenüber alleiniger Operation) und in Stadium III bei 18% und 16% (neoadjuvant vorbehandelt im Vergleich zur alleinigen Operation). Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Therapien (Radiotherapie und Operation oder nur Operation), mit  $p = 0,27$  und  $p = 0,18$ , jeweils nicht unterschiedlich.

Vor dem Vergleich der 5-Jahresüberlebensraten (5Y-OAS) nach Therapien in den jeweiligen UICC-Stadien, soll an dieser Stelle angemerkt werden, dass in Stadium III öfter leitliniengerecht behandelt wurde, als in Stadium II (43,3% vs. 35,6%). Auch die alleinige neoadjuvante oder adjuvante Therapie wurde in UICC-Stadium III öfter gegeben als in UICC-Stadium II, so dass in UICC-Stadium III anteilmäßig halb so viele Patienten keine Therapie bekamen, im Vergleich zu Stadium II (III: 10,2% vs. II: 21,0%), was zum Teil das bessere Überleben erklären könnte.

Beim Vergleich des 5-Jahresüberlebens (5Y-OAS) nach Therapieschemata hatte in beiden UICC-Stadien die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) die besten Werte

(II: 5Y-OAS 83,6%; III: 5Y-OAS: 85,0%), wobei UICC-Stadium II nur rund einen Prozentpunkt unter Stadium III liegt. Der Vorteil gegenüber allen anderen Therapien war in beiden Stadien im Logrank-Test signifikant. Bei der alleinigen neoadjuvanten Therapie (neoadj. RT/RCT) lagen die Werte (5Y-OAS) in Stadium II bei 59,6% und in Stadium III bei 62,9%. Auch hier zeigten sich etwas bessere Werte für UICC-Stadium III. Im Gegensatz hierzu berichten Folkesson et al. (Folkesson et al. 2005), in seinem Artikel zum Swedish Rectal Cancer Trial, von weniger als halb so langen Gesamtüberlebensraten für Stadium III, gegenüber Stadium II (38% vs. 18%). Diese Werte sind nach einem medianen Follow-Up von 13 Jahren generiert und dadurch weitaus niedriger als in den Analysen dieser Arbeit. Zudem erhielten in dieser Studie alle Patienten nur eine neoadjuvante Bestrahlung und keine Chemotherapie präoperativ. In den Analysen dieser Arbeit hatten Patienten mit dem ausschließlich adjuvanten Schema (adj. RT/CT/RCT) in Stadium II ein 5-Jahresüberleben (5Y-OAS) von 65,3% und in Stadium III von 75,4%. Beide Werte liegen höher im Vergleich zu den Überlebensraten (5Y-OAS) stadiengleicher Patienten die ausschließlich neoadjuvant therapiert wurden (neoadj. RT/RCT). Jedoch ergab sich im Logrank-Test (neoadj. RT/RCT vs. adj. RT/CT/RCT) jeweils in den Stadien kein Unterschied auf 5%-Signifikanzniveau, wenn auch in UICC-Stadium III grenzwertig (II:  $p=0,260$ ; III:  $p=0,051$ ). Tiselius et al. (Tiselius et al., 2013) berichten in der Studie der Swedish Rectal Cancer Registry Uppsala/Örebro für UICC-Stadium III einen hochsignifikanten Unterschied ( $p<0,001$ ) zwischen Patienten die adjuvante Chemotherapie erhielten und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie (5Y-OAS: 65,8% vs. 45,6%), wobei hier 75% der Patienten neoadjuvant therapiert wurden. Die neoadjuvante Radiotherapie hatte in der schwedischen Untersuchung bei den multivariablen Cox-Regressionsanalysen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR:0,99;  $p=0,098$ ), sodass in dieser Studie die adjuvante Chemotherapie einen starken therapeutischen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte.

### **Rezidivraten und Rezidivfreies Überleben**

Vergleicht man die Rezidivraten zwischen den beiden UICC-Stadien II und III miteinander, so ergibt sich im Logrank-Test sowohl für alle Rezidive gemeinsam, als auch für lokoregionäre Rezidive sowie Fernmetastasenrezidive separat betrachtet, kein signifikanter Unterschied der relativen Häufigkeiten. Die 5-Jahresrezidivrate in UICC-Stadium II betrug 17,8%, gegenüber 19,0% in Stadium III. Die 5-Jahreslokalrezidivraten lagen bei 5,0% und 6,6% (II und III) und die 5-Jahresraten für Fernmetastasenrezidive bei 15,1% und 16,1% (II und III). In Stadium III war die relative Häufigkeit ein Rezidiv zu bekommen somit in allen drei Gruppen höher, als in Stadium II. Die Rezidive traten zudem im höheren UICC-Stadium III früher auf. Im Vergleich mit der Literatur erweisen sich die Analyseergebnisse dieser Arbeit als gut. Man

findet hier Lokalrezidivraten von bis zu 22% in UICC-Stadium II, sowie bis zu 46% in UICC-Stadium III, wobei hier der Zeitraum länger als fünf Jahre gewählt wurde. Für Fernmetastasen liegen die gefundenen Werte der Literatur ebenfalls höher (in Stadium II bis zu 36% und in Stadium III bis zu 57%), wobei auch hier ein längerer Zeitraum als fünf Jahre gewählt wurde (medianer Follow-Up von bis zu 13 Jahren). Allerdings muss andererseits nochmals darauf hingewiesen werden, dass in den vorliegenden Analysen nur 3 der 133 Rezidive nach dem Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose auftraten. Auch im Swedish Rectal Cancer Trial konnte zwischen den UICC-Stadien hinsichtlich der Fernmetastasenrezidivrate kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005).

Beim rezidivfreien Überleben (DFS) zeigte sich in dieser Analyse ein 5-Jahreswert von 56,1% in UICC-Stadium II und 65,3% in UICC-Stadium III ( $p=0,21$ ). Auch wenn man nur das rezidivfreie Überleben für lokoregionäre Rezidive ansieht, unterschieden sich die 5-Jahreswerte zwischen den beiden Stadien knapp nicht signifikant (II: 62,6%; III: 70,8%;  $p=0,092$ ), wobei auch hier das höhere Stadium die prozentual höheren Werte aufwies. Analog hierzu lagen die 5-Jahresraten nur für Fernmetastasenrezidive in UICC-Stadium II (57,4%) niedriger als in UICC-Stadium III (65,1%), bei einem p-Wert von 0,229 jedoch erneut nicht signifikant im Logrank-Test. Die Werte von UICC-Stadium III in der vorliegenden Arbeit sind etwas besser, als die 5-Jahresrezidivfreien Überlebensraten, die für das gleiche Stadium aus dem Swedish Rectal Cancer Registry berichtet werden. Hier lagen die Werte, je nachdem ob eine adjuvante Chemotherapie gegeben wurde oder nicht, bei 58,5% und 41,1%.

### **5.3 Kritische Beurteilung der Arbeit hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte**

In diesem Abschnitt soll kritisch auf methodische Vorgehensweisen und inhaltliche Fakten der Arbeit eingegangen und deren Vor- und Nachteile diskutiert werden.

#### **5.3.1 Methodische Nachteile**

Die Analyse retrospektiver Daten einer Patientenkohorte bringt gegenüber randomisierten klinischen Studien einige methodische Nachteile mit sich.

Durch die fehlende Randomisierung der Patienten in den verschiedenen Therapieschemata entstand unter Umständen ein Ungleichgewicht in den Gruppen. Ältere Patienten, die unter Umständen verschiedene Komorbiditäten und Risikofaktoren haben, erhielten im untersuchten Kollektiv weniger Therapie und wurden zum Beispiel in UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, häufiger nicht adjuvant therapiert, im Gegensatz zu jüngeren Patienten. In der vorliegenden Arbeit sind in dieser Untergruppe (n=992), bei den Patienten die bei Diagnose jünger als 60 Jahre waren (n=303), 60,4% leitliniengerecht behandelt worden (n=183), bei den Patienten mit dem Diagnosealter von mindestens 60 Jahren hingegen (n=689), wurde etwa halb so oft eine leitliniengerechte perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) durchgeführt (n=209, 30,3% der Fälle). Keine perioperative Therapie erhielten in dieser Gruppe älterer Patienten ( $\geq 60$  Jahre) 20,0% der Patienten (n=138), bei der jüngeren Gruppe wurden nur 4,3% (n=13) nicht radiochemotherapiert. 91,4% der Patienten ohne Therapie waren älter als 60 Jahre, wohingegen in der Gruppe die leitliniengerechten Behandlung (neoadj. RT/RCT + adj. CT) erhielt, knapp die Hälfte unter 60 Jahre bei Diagnose war (183 von 392 Patienten mit leitliniengerechter Therapie, entspricht 46,7%). Dieser Confounder „Diagnosealter“ wurde durch dessen Berücksichtigung in den multivariablen Analysen adjustiert. Unter anderem um hierfür zu adjustieren, wurde die ergänzende Überlebensanalyse unter Ausschluss der Frühverstorbenen durchgeführt, unter denen sich vorzugsweise ältere und damit verbunden komorbide Patienten befinden.

Ein weiterer methodischer Nachteil ist die fehlende Möglichkeit, alle Faktoren die einen Einfluss auf Überleben und Rezidiv haben, in den statistischen Untersuchungen erfassen zu können. Eventuell wurden neben den einbezogenen Variablen weitere, für die Ergebnisqualität relevante, Einflussfaktoren in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen nicht berücksichtigt und somit die Ergebnisse der Patienten durch diese Confounder verzerrt. Beispielfhaft hierfür sind die bereits oben erwähnten Komorbiditäten.



Mit der Generierung des UICC-Stadiums aus dem klinischen und dem pathologischen TNM-Status kann es unter Umständen zu Verschiebungen der Patientenzahlen in den jeweiligen Stadien gekommen sein. Aufgrund mangelnder Angaben eines klinischen TNM-Status, musste für die Generierung eines Gesamt-UICC-Stadiums, je nachdem ob eine neoadjuvante Therapie erfolgte oder nicht, der klinische oder der pathologische Status gewählt werden. Anzusprechen ist im Zusammenhang mit dem Stadium auch die Gefahr des Overstaging. Beispielsweise könnte bei einigen Patienten präoperativ UICC-Stadium III diagnostiziert worden sein, obwohl eigentlich ein Stadium II vorlag. Diese Patienten erhielten unter Umständen eine neoadjuvante Therapie, Operation und adjuvante Therapie. Durch dieses Overstaging in ein höheres Stadium, könnten diese Patienten das Ergebnis der Untergruppe UICC-Stadium III gegenüber UICC-Stadium II fälschlicherweise positiv aussehen lassen. Die Überlebens- und Rezidivkurven, in denen UICC-Stadium III teilweise etwas besser abschneidet als UICC-Stadium II (z.B. beim 5-Jahresüberleben, siehe 4.4.1.1.3) könnten teilweise Ausdruck dieses Overstaging sein. Zudem wurde in UICC-Stadium III häufiger der klinische TNM-Status zur Generierung des UICC-Stadiums genommen, weil häufiger neoadjuvant therapiert wurde und somit die Gefahr eines eventuellen Overstaging der Patienten hier größer war.

Als zusätzlicher wichtiger Aspekt spielt auch die höhere Therapiefrequenz leitliniengerechter Therapie bei Patienten mit UICC-Stadium III ( $n = 266$ ; 42,2%), gegenüber Patienten mit UICC-Stadium II ( $n = 126$ ; 34,8%), eine Rolle zur Erklärung der besseren Prognose.

### **5.3.2 Inhaltliche Nachteile**

Ein inhaltlicher Nachteil einer retrospektiven Datenerhebung kann in mangelnder Datenqualität und -quantität bestehen. Oftmals sind die zu untersuchenden Merkmale nicht, unzureichend, oder sogar fehlerhaft dokumentiert.

Das Problem fehlender Angaben ist bei retrospektiven Datenanalysen nicht selten vorhanden, denn im Gegensatz zu prospektiven Studien kann der Untersucher nicht im Voraus planen, welche Daten für seine Analysen benötigt werden, sondern muss auf vorhandene Angaben zurückgreifen. In der vorliegenden Arbeit wurde als Einschlusskriterium die vollständige Angabe eines TNM-Status festgesetzt. Dadurch mussten 607 Patienten ausgeschlossen werden. Man könnte argumentieren, dass dadurch die Repräsentativität des Kollektivs geringer wird und somit auch die Power der Analyse sinkt. Andererseits bietet gerade die retrospektive Analyse die Möglichkeit, das Auswertekollektiv durch genaue und strenge Einschlusskriterien exakt zu definieren, um dadurch repräsentative Aussagen für das gewählte Kollektiv zu treffen. Durch die Auswahl von Patienten mit vorhandenem TNM-Status konnte

ein Großteil an Fällen mit anderen dokumentarischen Lücken in den Angaben bereits aussortiert werden. Es ist hierbei anzunehmen, dass es sich bei diesen Fällen mit fehlender klinischer Stadiumsangabe häufig um palliative Patientenfälle handelt, bei denen keine weiterführenden und aufwendigen Staginguntersuchungen durchgeführt wurden. Bei 170 (6,8%) der 2484 eingeschlossenen Patienten war nur ein pathologischer Befund vorhanden, ohne differenzierte Angaben zu einer Therapie, bei 143 Patienten (5,8%) gibt es keine Angabe, ob operiert wurde, oder nicht und Informationen zu beispielsweise der Lymphgefäß- oder Veneninvasion fehlten bei rund einem Drittel (30,5% bzw. 33,2%) der eingeschlossenen Patienten. Die Dokumentation einer partiellen mesorektalen Exzision (PME), für Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel, ist mit 3,0% sehr selten im vorliegenden Datensatz und entspricht sicherlich nicht der Realität. Für die totale mesorektale Exzision (TME) ist das Bild hier ähnlich. Bei 51,6% der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel ist eine TME dokumentiert worden. Diese Dokumentationslücke liegt vor allem an der fehlenden Möglichkeit PME und TME über OPS zu verschlüsseln.

Als inhaltliche Problematik wurden bei den Nachteilen dieser Arbeit die fehlenden Angaben genannt. Diesen Lücken im Datensatz kann jedoch eine positive Entwicklung im Zeitverlauf entgegengesetzt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Angabe des Gradings. Am häufigsten wurde bei den Patienten postoperativ ein Tumor mit der Kategorie G2 diagnostiziert (78,2%) und 4,9% sind hier ohne Angabe. Das präoperative Grading war mit durchschnittlich 34,9% fehlender Angaben seltener dokumentiert, jedoch erkennt man im Zeitverlauf eine deutliche Besserung der Dokumentation von anteilmäßig 76,9% Patienten ohne Angabe (2002), auf 13,9% (2012). Das Grading ist nur eine unter vielen Tumoreigenschaften, die im Zeitverlauf 2002-2012 eine immer geringere Anzahl fehlender Angaben aufwies und somit die wachsende Dokumentationsqualität beispielhaft verdeutlichen soll.

Ein weiterer inhaltlicher Nachteil dieser durchgeführten retrospektiven Datenanalyse besteht darin, dass anhand der dokumentierten Faktoren qualitative Aussagen zu der Behandlung unter dem Aspekt betrachtet werden müssen, dass nicht alle Risikofaktoren die die Behandlungsqualität beeinflussen können, berücksichtigt werden konnten. Dies liegt unter anderem daran, dass diese häufig nicht gemeldet werden und somit nicht dokumentiert werden können.

### 5.3.3 Methodische Vorteile

Wichtige methodische Vorteile einer retrospektiven Datenanalyse von Krebsregisterdaten sind die Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten und Ergebnisse. Durch die flächendeckende, bevölkerungsbezogene, einheitliche und verlaufs begleitende Dokumentation können aussagekräftige Datenauswertungen auch auf interdisziplinärer und klinikübergreifender Ebene gemacht werden, die in diesem Ausmaß nicht durch eine Klinik alleine, oder einen behandelnden Arzt alleine, möglich wären. Die hier vorgestellten Ergebnisse spiegeln somit die reale onkologische Versorgung und Ergebnisqualität in einer definierten Region, unter Einschluss aller Patienten und Behandler, dar und sind nicht in einer ausgewählten Kohorte, wie es randomisierte klinische Studien darstellen, entstanden. Weiterhin ist die Transparenz der Datenauswertungen zu nennen, die auch als Kontrolle und Selbstkontrolle für Kliniken, Fachärzte und weitere an der Behandlung der Patienten beteiligte Personen und Einrichtungen eine Richtschnur bieten können.

Auch die im Speziellen für diese Arbeit angewandten Methoden und Kriterien bringen einige Vorteile mit sich. Im vorliegenden Datensatz machte die Entität „Adenokarzinom“ 97,8% der Fälle aus. Dieses Ergebnis stimmt mit den epidemiologischen Daten der Literatur überein, die einen Anteil von >90% Adenokarzinome für das Rektumkarzinom angeben (Klein et al. 2003). In vielen Studien wurden nur Adenokarzinome eingeschlossen (Collette et al. 2007, Sebag-Montefiore et al. 2009, Van Gijn et al. 2011). Durch diese histologische Vorauswahl ist die Vergleichbarkeit der Daten und Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Studien und Literaturangaben besser gegeben.

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten wurden keine Patienten aufgrund ihrer Komorbidität, oder aufgrund des Alters ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden somit nicht durch diese häufig in randomisierten Studien durchgeführte Selektion verfälscht. Dies kann zudem einen Vorteil darstellen, um spezielle Einflussfaktoren herauszufinden und beschreiben zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde so zum Beispiel bei allen Cox-Regressionsanalysen, bis auf die Analyse zum rezidivfreien Überleben nach Therapieschemata ( $p=0,002$ ), das Diagnosealter als hochsignifikanter Einflussfaktor für die Ergebnisqualität der Patienten gefunden ( $p<0,001$ ). Durch einen Ausschluss älterer Patienten wäre der Einflussfaktor Diagnosealter unter Umständen nicht in diesem Ausmaß herausgestochen.

In der vorliegenden Arbeit bilden die Untersuchungen zur leitliniengerechten perioperativen Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel, einen wichtigen Teil. Im Gegensatz zu vielen anderen relevanten Studien (Sebag-Montefiore et al. 2009, QUASAR Collaborative Group et al. 2007, Bujko et al. 2010, Van Gijn et al. 2011,

Suppiah et al. 2009, Folkesson et al. 2005), bei denen ebenfalls die Ergebnisqualität perioperativer Therapie bei Rektumkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium analysiert wurde, wurden Patienten mit UICC-Stadium I und diejenigen mit Befall des oberen Drittels in dieser Arbeit nicht in die Analysen mit eingeschlossen. Diese Einschränkung der untersuchten Gruppe auf 992 Patienten macht eine genaue Aussage über die Ergebnisqualität derer Patienten möglich, für die eine komplette perioperative Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) in den Leitlinien empfohlen wird (DKG, AWMF, DKH 2014), ohne das Outcome durch Einschluss von Patienten mit niedriggradigeren UICC I-Tumoren zu verändern. Hinzu kommt die bisher nicht ausführlich nach Stadiengruppe II und III separat betrachtete Behandlungs- und Ergebnisqualität.

### **5.3.4 Inhaltliche Vorteile**

Die Fallzahl dieser Arbeit war mit insgesamt 2484 Patienten im Vergleich zu anderen Studien hoch, was einen starken inhaltlichen Vorteil für die Aussagekraft der Ergebnisse darstellt. Mit 992 Patientenfällen in den UICC-Stadien II und III, mittleres/unteres Drittel, liegt der Arbeit auch für diese Untergruppe ein großes Kollektiv zugrunde, wenn man die Fallzahl mit anderen Studien vergleicht. Die CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004) umfasste zum Beispiel 799 Patienten, das EORTCC-22921-Trial (Collette et al. 2007, Bosset et al. 2008) 785 Fälle und die MRC-CR-07-Studie randomisierte 1350 Patienten (Sebag-Montefiore et al. 2009).

Zusammenfassend kann man zu den methodischen, sowie inhaltlichen Vor- und Nachteilen der vorliegenden Arbeit sagen, dass zwar durch die fehlende Randomisierung der Patienten unter Umständen eine ungleiche Verteilung in den Gruppen entstanden ist, zum Beispiel bezüglich der Altersverteilung oder Multimorbidität in den vier Therapiegruppen, jedoch hierdurch die Erfassung der realen Ergebnisqualität und onkologischen Versorgung einer spezifischen Kohorte in einer Region ermöglicht wurde. Dem Problem der fehlenden Randomisierung wurde weiterhin mit den multivariablen Cox-Regressionsanalysen begegnet. Durch eine ausschließliche Auswertung der Daten von Patienten mit UICC-Stadium II und III, im mittleren und unteren Rektumdrittel, wurden nur Fälle analysiert, für die in den aktuellen Leitlinien eine komplette perioperative Radiochemotherapie empfohlen wird (neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie). Die Ergebnisqualität wird somit nicht durch Patienten mit Tumoren im niedrigeren UICC-Stadium I verfälscht, wie es in anderen Studien der Fall ist. Zudem wurden separate Analysen für die beiden UICC-Stadien II beziehungsweise III durchgeführt und somit der Einfluss des Lymphknotenbefalls auf die Ergebnisqualität untersucht. Aufgrund einer hohen Fallzahl von 992 Patienten, die flächendeckend, einheitlich und verlaufsbegleitend dokumentiert wurden, sind die vorliegenden Auswertungen

interdisziplinär und klinikübergreifend belastbar, obwohl Ausschlüsse von Patienten mit fehlenden Angaben durchgeführt werden mussten.

Mit den durchgeführten Analysen wurde somit ein valider Überblick über die Entwicklung der perioperativen Therapie, sowie die Überlebens- und Rezidivraten der Patienten mit einem Rektumkarzinom im Diagnosezeitraum von 2002-2012 geschaffen, der auch differenzierte Auswertungen, wie zum Beispiel die zeitliche Entwicklung der Ergebnisqualität mit der Einführung zertifizierter Zentren, enthält.

## 6. Zusammenfassung

Onkologische Erkrankungen wie das Rektumkarzinom erfordern zur optimalen Therapie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, um durch Umsetzung der aktuellen Leitlinienempfehlungen die bestmögliche Versorgung der Patienten gewährleisten zu können. In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 992 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel, die im Diagnosezeitraum 2002-2012 im Tumorzentrum Regensburg bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf dokumentiert und registriert wurden, hinsichtlich der Umsetzung der aktuellen therapeutischen Leitlinienempfehlungen, sowie hinsichtlich der Ergebnisqualität analysiert.

Als Endpunkte der Auswertungen wurden das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5Y-OAS), die kumulierten Rezidivraten und das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) gewählt. Die Ergebnisqualität wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer, sowie mittels uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen geprüft. Der mediane Follow-Up betrug für diese Gruppe 4,5 Jahre.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum 2002-2012 erhielten 841 Patienten (84,8%) eine perioperative Therapie. Es wurde bei 392 Patienten (39,5%) eine leitlinienadhärente neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) durchgeführt. 679 Patienten (68,4%) wurden, dem Qualitätsindikator 7 der aktuellen Leitlinien gemäß, neoadjuvant therapiert. Im Zeitverlauf erkennt man eine deutliche Zunahme der Durchführung einer leitliniengerechten Therapie von initial 16,7% (2002) auf 43,1% (2012).

Die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers zeigten für das 5-Jahresgesamtüberleben (5Y-OAS), sowie für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS), vergleichbare Ergebnisse, die durch die uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen bestätigt wurden. Patienten die neoadjuvant behandelt wurden, hatten gegenüber nicht neoadjuvant therapierten Patienten hochsignifikant bessere Ergebnisse (5Y-OAS: 74,9% vs. 57,5%; unadjustierte HR: 0,527;  $p < 0,001$ , adjustierte HR: 0,72;  $p = 0,013$ , 5Y-RFS: 68,8% vs. 49,3%;  $p < 0,001$ , unadjustierte HR: 0,549,  $p < 0,001$ ; adjustierte HR: 0,728,  $p = 0,01$ ). Auch die leitliniengerechte Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) ergab, gegenüber allen anderen Therapien, signifikant bessere Ergebnisse für das Gesamtüberleben, sowie für das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren (5Y-OAS: 84,5%, unadjustierte HR: 0,174, adjustierte HR: 0,312 gegenüber keiner Therapie und 5Y-RFS: 76,7%, unadjustierte HR: 0,237 und adjustierte HR: 0,350). Zwischen alleiniger neoadjuvanter und alleiniger adjuvanter Therapie ergab sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens (5Y-OAS) ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,024$ ), zugunsten der adjuvan-

ten Therapie (72,1% vs. 61,7%). Beide Therapiegruppen ergaben hochsignifikant bessere Werte, als die Patienten ohne Therapie/ohne Angabe (5Y-OAS: 40,4%; 5Y-RFS: 32,3%;  $p < 0,001$ ). In der multivariablen Analyse erwiesen sich neben der perioperativen Therapie das Diagnosealter, die Lokalisation des Primärtumors, die Venen- und Lymphgefäßinvasion und die Residualklassifikation als signifikante Prognosefaktoren.

Die kumulative 5-Jahresgesamtrezidivrate ergab im Kollektiv ( $n=992$ ) 18,5%, für lokoregionäre Rezidive lag sie bei 6,0% und für Fernmetastasenrezidive bei 15,7%. Neoadjuvant behandelte Patienten hatten signifikant niedrigere Gesamtrezidivraten und lokoregionäre Rezidivraten (16,4% und 4,6%) gegenüber nicht neoadjuvant behandelten Patienten (23,9% und 10,9%) ( $p=0,005$  und  $p < 0,001$ ). Patienten mit leitliniengerechter Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) hatten signifikant niedrigere Gesamtrezidivraten (15,8%), gegenüber Patienten ohne Therapie/ohne Angabe (28,7%) ( $p=0,009$ ). Auch die alleinige neoadjuvante Therapie (neoadj. RT/CT/RCT) erwies sich gegenüber keiner Therapie als signifikant besser (16,3%;  $p=0,033$ ), die alleinige adjuvante Behandlung (adj. RT/CT/RCT) hingegen nicht (21,4%;  $p=0,508$ ). Bei den lokoregionären Rezidiven und den Fernmetastasenrezidiven bestand zwischen den drei perioperativen Therapien kein Unterschied und alle erwiesen sich bezüglich lokoregionären Rezidiven überlegen, gegenüber der Gruppe ohne Therapie, nicht aber bei Fernmetastasenrezidiven.

Vergleicht man die Hauptergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Ergebnissen aus randomisierten Studien, so erkennt man, dass sich die Kliniken im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg im internationalen Vergleich gut behaupten können. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie von bevölkerungsbezogenen und verlaufs begleitenden Patientendaten liegen auf einer Höhe mit den Werten, die in der Literatur zu randomisierten Studien gefunden wurden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch enge strukturelle und interdisziplinäre Versorgung der Patienten eine sehr gute Versorgungsqualität gewährleistet sein kann. Tumorregister wie das Tumorzentrum Regensburg können durch Transparenz und Einheitlichkeit im Umgang mit den Daten, in der Rolle als Vermittler und Unterstützer, den Weg hin zu einer bestmöglichen Patientenversorgung erleichtern. Durch eine lückenlose Dokumentation und Weiterleitung der Patientendaten an das Tumorzentrum, kann durch deren Evaluation und Untersuchungen eine valide Aussage über die Versorgung und die richtigen Konsequenzen in der Zukunft getroffen werden. Ergebnisse randomisierter klinischer Studien können hierbei in der realen Versorgungssituation bezüglich ihres Nutzens und ihrer Umsetzung bewertet werden, um die maximal mögliche Versorgungsqualität zu erreichen.

# Literaturverzeichnis

- Aleksandrova K., Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, van Duijnhoven FJ, Fedirko V, Rinaldi S, Romieu I, Riboli E, Romaguera D, Overvad K, Østergaard JN, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Masala G, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Kaaks R, Lukanova A, Trichopoulou A, Naska A, Bamia C, Peeters PH, Rodríguez L, Buckland G, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Huerta JM, Barricarte A, Hallmans G, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Tsilidis KK, Pischon T. (2011): Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prevention Research*
- Anderin C., Martling A, Hellborg H, Holm T. (2010): A Population-based Study on Outcome in Relation to the Type of Resection in Low Rectal Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* (53): 753–760.
- Bilger Dr. S.: Handbuch Qualitätsmanagement (Online verfügbar unter <http://www.qmg.de/handbuch/glossar.htm> [Stand 29.10.2014])
- Blum K., Müller U. (2003): Dokumentationsaufwand im Ärztlichen Dienst der Krankenhäuser. Hg. v. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG). Das Krankenhaus.
- Blum Dr. T.G. M.B.A., Schönfeld N., Jagota A., Klinkhammer-Schalke M. (2012): Integration und Steuerfunktion klinischer Krebsregister in der onkologischen Versorgung. *Forum* (27): 431–435.
- Bosch S.L., Nagtedaal I.D. (2012): The importance of the pathologists role in assessment of the quality of the mesorectum. *Current Colorectal Cancer Report* (8): 90–98.
- Bosset J.F., Bosset M., Nguyen F., Servagi-Vernat S., Sedrati A. (2008): Defining Preoperative Treatment Strategies in T3 Rectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* (2): 54–57.
- Barzi A., Lenz A.M., Labonte M.J., Lenz H.J. (2013): Molekular Pathways: Estrogen Pathway in Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*.
- Brenner H., Chang-Claude J., Jansen L., Knebel P., Stock C., Hoffmeister M. (2014): Reduced Risk of Colorectal Cancer up to 10 y after Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy. *Gastroenterology*.
- Breugom A.J., Van de Broek C.B.M., Van Gijn W., Putter H., Meershoek E., Glimelius B., Pahlman L, Rutten H.J.T., Marjinen C.A.M., Van de Velde C.J.H. : Adjuvant Chemotherapy for rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemoradiation and TME-Surgery. Leiden University Medical Center, Netherlands, Akademiska Sjukhuset Uppsala Sweden, Catharina Hospital Eindhoven, Netherlands. Online verfügbar unter [http://web.oncoletter.ch/files/cto\\_layout/Kongressdateien/ECCO%20ESMO%202013/EE13PRAES3BREUGOM.pdf](http://web.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/ECCO%20ESMO%202013/EE13PRAES3BREUGOM.pdf).
- Büchler M., Heald R.J., Maurer C., Ulrich B. (1998): Rektumkarzinom: Das Konzept der mesorektalen Exzision. Basel: Karger.
- Bujko K., Glynne-Jones R., Bujko M. (2010): Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant Radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Annals of Oncology*, 1743–1750.
- Bundesministerium für Gesundheit, Deutsche Krebshilfe, DKG, Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (2012): Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen.
- Chiang J.M., Hsieh P.S., Chen J.S., Tang R., You J.F., Yeh C.Y. (2014): Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World Journal of Surgical Oncology* (12).
- Collette L., Bosset J.F., den Dulk M., Nguyen F., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Piérart M., Calais G.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. (2007): Patients With Curative Resection of cT3–4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* (Volume 25/Number 28): 4379–4386.
- De Campos-Lobato L.F., Geisler D.P., Da Luz Moreira A., Stocchi L., Dietz D., Kalady M.F. (2011): Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: The Impact of longer Intervall between Chemoradiation an Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (15): 444–450.



- Den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L., Putter H., Pålman L., Folkesson J., Bosset J.F., Rödel C., Bujko K., Van de Velde C.J. (2009): Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *British Journal of Surgery* (96): 1066–1075.
- Den Dulk M., Marijnen C.A., Putter H., Rutten H.J., Beets G.L., Wiggers T., Nagtegaal I.D., van de Velde C.J. (2007): Risk Factors for Adverse Outcome in Patients With Rectal Cancer Treated With an Abdominoperineal Resection in the Total Mesorectal Excision Trial. *Annals of Surgery* (Volume 246/Number 1): 83–90.
- Dietrich C.F. (2008): Endosonografie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Dipetrillo T., Pricolo V., Lagares-Garcia J., Vrees M., Klipfel A., Cataldo T., Sikov W., McNulty B., Shipley J., Anderson E., Khurshid H., Oconnor B., Oldenburg N.B., Radie-Keane K., Husain S., Safran H. (2012): Neoadjuvant Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Radiation for Rectal Cancer: Neoadjuvant Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Radiation for Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* (Volume 82/Number 1): 124–129.
- DKG, AWMF, Deutsche Krebshilfe (Hg.) (2014): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, AWMF, Registrierungsnummer: 021-007 OL <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 12.03.2015]
- Dr. Kaatsch P., Dr. Spix C., Prof. Dr. Katalinic A., Dr. Hentschel S., Nadja B., Dr. Barnes B., Dr. Bertz J., Dr. Dahm S., Dr. Haberland J., Dr. Kraywinkel K., Laudi A., Dr. Wolf U. (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. GEKID.
- Engel J., Kerr J., Schlesinger-Raab A., Eckel R., Sauer H., Hölzel D. (2003): Quality of Life in Rectal Cancer Patients A Four-Year Prospective Study. *Annals of Surgery* (Volume 238/Number 2): 203–213.
- Enker W.E. (1997): Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med.* (2): 127–133.
- Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009): Qualitätsindikatoren - Manual für Autoren -. Programm für nationale Versorgungsleitlinien. Hg. v. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, GbR. Berlin.
- Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. (2005): Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *Journal of Clinical Oncology* (23): 5644–5650.
- Frattini M., Balestra D., Suardi S., Oggionni M., Alberici P., Radice P., Costa A., Daidone M.G., Leo E., Pilotti S., Bertario L., Pierotti M.A. (2004): Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* (10): 4015–4021.
- Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., Stübs P., Scheidbach H., Meyer F., Gastinger I., Lippert H. (2012): Factors influencing the quality of total mesorectal excision. *British Journal of Surgery* (99): 714–720.
- Gastinger I., Marusch F., Steinert R., Wolff S., Koeckerling F., Lippert H.; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. (2005): Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *British Journal of Surgery* (92): 1137–1142.
- Gérard J.-P., Conroy T., Bonnetain F., Bouché O., Chapet O., Closon-Dejardin M.T., Untereiner M., Leduc B., Francois E., Maurel J., Seitz J.F., Buecher B., Mackiewicz R., Ducreux M., Bedenne L. (2006): Preoperative Radiotherapy with or without concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology* (Volume 24/Number 28): 4620–4625.
- Glimelius B. (2012): Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Uppsala Journal of Medical Sciences* (117): 225–236.
- Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I., Nunes Dos Santos R.M., Kiss D., Gama-Rodrigues J., Cecconello I. (2008): Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Does delayed surgery have an impact on outcome? *International Journal Radiation Oncology Biol. Phys.* (Volume 71/Number 4): 1181–1188.
- Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D., Sexton R., MacFarlane J.K. (1998): Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* (133): 894–899.
- Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery* (69): 613–616.

- Hermanek P., Merkel S., Fietkau R., Rödel C., Hohenberger W. (2010): Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *International Journal of Colorectal Disease* (25): 359–368.
- Hofstädter F., Klinkhammer-Schalke M. (2011): Aufgaben und Strukturen für die klinische Krebsregistrierung. *Der Onkologe* (17): 121–125.
- Hofstädter F., Klinkhammer-Schalke M. (2010): Klinische Krebsregister. Neue Entwicklungen nach der nationalen Krebskonferenz. *Forum* (25): 23–25.
- Hohenberger W., Lahmer G., Fietkau R., Croner R.S., Merkel S., Göhl J., Sauer R. (2009): Neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Chirurg* (80): 295–302.
- Huh J.W., Jung E.J., Park Y.A., Lee K.Y., Sohn S.K. (2008): Sphincter-Preserving Operations Following Preoperative Chemoradiation: An Alternative to Abdominoperineal Resection for Lower Rectal Cancer? *World Journal of Surgery*: 1116–1123.
- Hüser N., Michalski C.W., Erkan M., Schuster T., Rosenberg R., Kleeff J., Friess H. (2008): Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Defunctioning Stoma in Low Rectal Cancer Surgery. *Annals of Surgery* (Volume 248/Number 1): 52–60.
- Khrizman P., Niland J.C., ter Veer A., Milne D., Bullard Dunn K., Carson W.E. 3rd, Engstrom P.F., Shibata S., Skibber J.M., Weiser M.R., Schrag D., Benson A.B. 3rd (2013): Postoperative Adjuvant Chemotherapy Use in Patients with stage II/III rectal cancer treated with Neoadjuvant Therapy: A National Comprehensive Cancer Network Analysis. *Journal of Clinical Oncology* (Volume 31/Number 1): 30–38.
- Klein P., Schlag P.M., Stelzner F., Sterk P. (2003): Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München, Jena: Urban&Fischer.
- Klink C.D., Willis S., Neumann U.P., Jansen M. (2010): Protective ileostoma versus protective transverse stoma. What evidence is available? *Chirurg* (81(11)): 974–977.
- Klinkhammer-Schalke M., Hofstädter F., Jauch K.W., Gerstenhauer M.: Umsetzung von Leitlinien am Beispiel des kolorektalen Karzinoms (Online verfügbar unter <http://www.akkk.de/info/13/abstracts/klinkhammer1.htm>. [Stand 29.10.2014])
- Klinkhammer-Schalke M., Katalinic A. (2013): Der Nationale Krebsplan aus Sicht der klinischen und epidemiologischen Register. *Forum der Medizin-Dokumentation und Medizin-Informatik* (2): 36–38.
- Konanz J., Herrle F., Weiss C., Post S., Kienle P. (2013): Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer--a matched-pair analysis. *International Journal of Colorectal Disease* (28(5)): 679–688.
- Kopp I.B. (2011): Von Leitlinien zur Qualitätssicherung. *Bundesgesundheitsblatt* (54): 160–165.
- Kotake K., Honjo S., Sugihara K., Hashiguchi Y., Kato T., Kodaira S., Muto T., Koyama Y. (2012): Number of Lymph Nodes Retrieved is an Important Determinant of Survival of Patients with Stage II and Stage III Colorectal Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* (42): 29–35.
- Kübrich Dr. M.: Tumorklassifikation (letzte Aktualisierung 30.September 2014) (Online verfügbar unter <http://www.onkologie2013.de/arbeitshilfen/tumorklassifikation.htm>. [Stand 29.10.2014])
- Kwok H., Bissett I.P., Hill G. (2000): Preoperative staging of rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* (15): 9–20.
- Lange M.M., Van de Velde C.S. (2008): Faecal and Urinary Incontinence after Multimodality treatment of Rectal Cancer. *PLoS medicine* (Volume 5/Issue 10): 1436–1439.
- Lange M.M., Den Dulk M., Bossema E.R., Maas C.P., Peeters K.C., Rutten H.J., Klein Kranenbarg E., Marijnen C.A., Van de Velde C.J.; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. (2007): Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *British Journal of Surgery* (94): 1278–1284.
- Law W.-L., Chu K.W. (2004): Abdominoperineal resection is associated with poor oncological outcome. *British Journal of Surgery* (91): 1493–1499.
- Leibl S., Tsybrovskyy O., Denk H. (2003): How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum. *Virchows Arch.* (433): 133–138.

- Lin J., Morikawa T., Chan A.T., Kuchiba A., Shima K., Nosho K., Kirkner G., Zhang S.M., Manson J.E., Giovannucci E., Fuchs C.S., Ogino S. (2012): Postmenopausal hormone therapy is associated with a reduced risk of colorectal cancer lacking CDKN1A expression. *Cancer Research* June (72): 3020–3028.
- Madoff R.D. (2009): Rectal cancer: optimum treatments leads to optimum results. *Lancet* (373): 790–792.
- Majek O., Gondos A., Jansen L., Emrich K., Holleczeck B., Katalinic A., Nennecke A., Eberle A., Brenner H.; GEKID Cancer Survival Working Group. (2012): Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *British Journal of Surgery* (106): 1875–1880.
- Martijnse Ingrid S., Dudink R.L., Kusters M., Vermeer T.A., West N.P., Nieuwenhuijzen G.A., Van Lijnschoten I., Martijn H., Creemers G.J., Lemmens V.E., Van de Velde C.J., Sebag-Montefiore D., Glynne-Jones R., Quirke P., Rutten H.J. (2012): T3+ and T4 Rectal Cancer Patients Seem to Benefit from the Addition of Oxaliplatin to the Neoadjuvant Chemoradiation Regimen. *Annals of Surgical Oncology* (19): 392–401.
- Martin L. K., Bekaii-Saab T. (2013): Optimizing neoadjuvant Therapy for rectal Cancer with Oxaliplatin. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (11): 298–307.
- Marusch F., Koch A., Schmidt U., Zippel R., Kuhn R., Wolff S., Pross M., Wierth A., Gastinger I., Lippert H. (2002): Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* (34): 385–390.
- Matthiessen P., Hallböök O., Rutegård J., Simert G., Sjö Dahl R. (2007): Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Annals of Surgical Oncology* (Volume 246/Number 2): 207–214.
- Merkel S., Klinkhammer-Schalke M.: Implementierung von Leitlinien in die medizinische Versorgung eines regionalen Tumorzentrums und einer Universitätsklinik: Beispiel Kolorektales Karzinom  
(Online verfügbar unter [http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/38-123\\_Visitenkarte\\_2010.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/38-123_Visitenkarte_2010.pdf) [Stand 29.10.2014])
- Merkel S., Weber K., Perrakis A., Göhl J., Hohenberger W. (2010): Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes – Indikation und Ausmaß der Lymphknotendissektion. *Der Chirurg* (81), S. 117–126.
- Nagtegaal I.: Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. In: *Journal of Clinical Oncology* Dezember 2005 (Volume 23/Number 36): 9257–9264.
- Nickelsen T., Jørgensen T., Kronborg O. (2005): Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncologica* (44): 218–223.
- Pahlman L., Glimelius B. (1990): Pre- or Postoperative Radiotherapy in Rectal and Rectosigmoid Carcinoma. Report from a Randomized Multicenter Trial. *Annals of Surgery* (211): 187–195.
- Peeters K.C.M., Tollenaar R.A., Marijnen C.A., Klein Kranenbarg E., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Van de Velde C.J. (2005): Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *British Journal of Surgery* Februar (92): 211–216.
- Pritzkeleit R., Gerdemann U., Katalinic A., Institut für Krebs epidemiologie e.V. Lübeck (2011): Hochrechnung des Instituts für Krebs epidemiologie e.V.
- QUASAR Collaborative Group, Gray R., Barnwell J., McConkey C., Hills R.K., Williams N.S., Kerr D.J.: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. (2007) *Lancet Oncology* (370): 2020–2029.
- Quirke P., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Couture J., O'Callaghan C., Myint A.S., Bessell E., Thompson L.C., Parmar M., Stephens R.J., Sebag-Montefiore D.; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. (2009): Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Oncology* (373): 821–828.
- Reiter A., B. Fischer, J. Kötting, M. Geraedts, W. Jäckel, H. Barlang, K. Döbler (2007): QUALIFY - Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. Hg. v. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS). Düsseldorf, Freiburg.
- Renz H. (2009): Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Hämatologie. Berlin, New York: Walter de Gruyter.

- Restivo A., Zorcolo L., Cocco I.M., Manunza R., Margiani C., Marongiu L., Casula G. (2013): Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology* (20): 864–871.
- Riemann J.F. et al.(2008): Gastroenterologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Rienhoff O., Brüggemann M., Effer E., Fischer G.C., Knuth P., Kolkmann F.-W., Müller W., Ollenschläger G., Stobrawa F.F. ; Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (1996): Curriculum Qualitätssicherung , Teil 1, Ärztliches Qualitätsmanagement. 114
- Robert Koch Institut (Stand 13.12.2013): Darmkrebs ICD10, C18-21 ( Online verfügbar unter [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html) [Stand 29.10.2014])
- Roh M., Colangelo L., O'Connell M.J., Yothers G., Deutsch M., Allegra C.J., Kahlenberg M.S., Baez-Diaz L., Ursiny C.S., Petrelli N.J., Wolmark N. (2009): Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free-Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 27, No 31): 5124–5130.
- Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C. (2012): Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology* (Volume 30/Number 16): 1926–1933.
- Sauer R., Becker H.; Hohenberger W., Rödel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., Karstens J.H., Liersch T., Schmidberger H., Raab R.; German Rectal Cancer Study Group. (2004): Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* (351): 1731–1740.
- Schmidt O., Merkel S, Hohenberger W. (2003): Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *European Journal of Surgical Oncology* (29): 239–243.
- Schmiegel W., Pox C. (2008): S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). Hg. v. Georg Thieme Verlag KG.
- Schmoll H.-J., Arnold D., Lang A., Graeven U. (letzte Änderung 22.05.2007): Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (Online verfügbar unter <http://www.onkodin.de/e2/e22972/e47994/e48095/>. [24.20.2014])Schneider P.M., Vallbohmer D., Ploenes Y., Lurje G., Metzger R., Ling F.C., Brabender J., Drebbler U., Hoelscher A.H. (2011): Evaluation of quality indicators following implementation of total mesorectal excision in primarily resected rectal cancer changed future management. *International Journal of Colorectal Disease* (Volume 26, Issue 7): 903–909.
- Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Quirke P., Couture J., De Metz C., Myint A.S., Bessell E., Griffiths G., Thompson L.C., Parmar M. (2009): Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet Oncology* (373): 811–820.
- Senn H.-J., Drings, P., Glaus A., Jung W.F., Pralle H.B., Sauer R., Schlag P.M. (2001): Checkliste Onkologie: Thieme Verlag.
- Strassburg J., Ruppert R, Ptok H, Maurer C, Junginger T, Merkel S, Hermanek P. (2011): MRI-Based Indications for Neoadjuvant Radiochemotherapy in Rectal Carcinoma: Interim Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Annals of Surgical Oncology* (18): 2790–2799.
- Suppiah A., Hartley J.E., Monson J.R. (2009): Advances in Radiotherapy in Operable Rectal Cancer. *Digestive Surgery* (26): 187–199.
- Tan W.S., Tang C.L., Shi L., Eu K.W. (2009): Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *British Journal of Surgery* (96): 462–472.
- Tarantino I., Warschkow R., Worni M., Merati-Kashani K., Köberle D., Schmied B.M., Müller S.A., Steffen T., Cerny T., Güller U. (2012): Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients. *British Journal of Surgery* July (107): 266–274.
- Taylor F., Quirke P., Heald R.J., Moran B., Blomqvist L., Swift I., St Rose S., Sebag-Montefiore D.J., Tekkis P., Brown G; MERCURY study group. (2011): One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *British Journal of Surgery* (Volume 98/Issue 6): 872–879.

- Tilney H.S., Sains P.S., Lovegrove R.E., Reese G.E., Heriot A.G., Tekkis P.P. (2007): Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses. *World Journal of Surgery* (31): 1142–1151.
- Tiselius C., Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Pahlman L. (2013): Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Annals of Oncology* (24): 160–165.
- Tumorzentrum Regensburg.e.V., Jahresbericht 2013 (Online verfügbar unter <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/pdf/Jahresbericht2013TumorzentrumRegensburg.pdf>. [Stand 24.10.2014])
- Valenti V., Hernandez-Lizoain J.L., Baixauli J., Pastor C., Aristu J., Diaz-Gonzalez J., Beunza J.J., Alvarez-Cienfuegos J.A. (2007): Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology* (14): 1744–1751.
- Valentini V., Schmoll H.-J., Van de Velde C. (2012): Multidisciplinary Management of Rectal Cancer. Questions and Answers. Berlin Heidelberg: Springer.
- Van Gijn W., Van de Velde C.J. (2011): 2010 SSO John Wayne Clinical Research Lecture: Rectal Cancer Outcome Improvements in Europe: Population-Based Outcome Registrations will Conquer the World. *Annals of Surgical Oncology* (18): 691–696.
- Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., Van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. (2011): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised TME trial. *Lancet Oncology*: 575–582.
- Wallin U., Rothenberger D., Lowry A., Luepker R., Mellgren A. (2013): CEA- a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* (56): 859–868.
- Wittekind C., Meyer H.-J. (Hrsgb.) (2010): TNM. Klassifikation maligner Tumore. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de).
- [www.koqk.de](http://www.koqk.de).
- [www.tumorzentren.de](http://www.tumorzentren.de).
- Yeo S.G., Kim M.J., Kim D.Y., Chang H.J., Kim M.J., Baek J.Y., Kim S.Y., Kim T.H., Park J.W., Oh J.H. (2013): Patterns of failure in patients with locally advanced rectal cancer receiving pre-operative or post-operative chemoradiotherapy. *Radiation Oncology* (8:114).

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Mortalität von Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Deutschland (pro 100.000 Einwohner) im Zeitraum 1980-2009, aufgegliedert nach Geschlecht (Pritzkeleit et al. 2011)	2
Abbildung 2: Flusschema der chirurgischen Therapie von Rektumkarzinompatienten nach den S3-Leitlinien 2013 Kolorektales Karzinom (DKG, AWMF, DKH 2014)	10
Abbildung 3: Quirke-Klassifikation zur Beurteilung der Qualität des TME-Präparates (Quirke et al. 2009)	11
Abbildung 4: Mercury-Klassifikation zur Beurteilung der Qualität des TME-Präparates (Riemann et al. 2008)	12
Abbildung 5: Arbeitsbereiche des Tumorzentrums Regensburg	20
Abbildung 6: Flusschema der Einschlusskriterien für das untersuchte Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten, die im Diagnosezeitraum 2002-2012 im Tumorzentrum Regensburg dokumentiert und registriert wurden	31
Abbildung 7: Geschlechterverhältnis im Gesamtkollektiv mit n=2484 Rektumkarzinompatienten, UICC-Stadium I-IV und Diagnosezeitraum 2002-2012	35
Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung nach Diagnosealter des Gesamtkollektivs von 2484 Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium I-IV	36
Abbildung 9: Höhenlokalisation des Tumors im Rektum nach Rektumdrittel; Angaben der absoluten Häufigkeiten im Gesamtkollektiv (n=2484) sowie der relativen Häufigkeitsverteilung in %	37
Abbildung 10: Absolute Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs (n=2484) von Rektumkarzinompatienten aufgeteilt nach UICC-Stadien I-IV im untersuchten Zeitraum 2002-2012	39
Abbildung 11: Relative Häufigkeitsverteilung präoperativer Gradingangaben G1-G3 im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Diagnosejahr (Zeitraum 2002-2012)	40
Abbildung 12: Relative Häufigkeitsverteilung postoperativer Gradingangaben G1-G4 im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Diagnosejahr (Zeitraum 2002-2012)	41
Abbildung 13: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung der Zentrumsbehandlung im Gesamtkollektiv von Rektumkarzinompatienten (n=2484) im Zeitraum 2002-2012	42
Abbildung 14: Relative Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken nach UICC-Stadium I-IV im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	45
Abbildung 15: Relative Häufigkeitsverteilung der Operationstechniken nach Höhenlokalisation (nach Rektumdrittel) des Tumors im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	47
Abbildung 16: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapieschemata im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach UICC-Stadium I-IV und Höhenlokalisation des Tumors nach Rektumdrittel (Zeitraum 2002-2012)	51
Abbildung 17: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	53
Abbildung 18: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie nach Diagnosezeitraum vor bzw. nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	54

Abbildung 19: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Therapie aufgeteilt nach Zentrumsbehandlung für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	55
Abbildung 20: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	58
Abbildung 21: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in acht Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	59
Abbildung 22: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	61
Abbildung 23: Entwicklung der absoluten Fallverteilung unterschiedlicher Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	62
Abbildung 24: Entwicklung der absoluten Häufigkeiten zentrumsbehandelter Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	63
Abbildung 25: Relative Häufigkeitsverteilung der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), aufgeteilt in die Gruppen Vorzentrum, Zentrum und andere Klinik im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	64
Abbildung 26: Vergleich der relativen Häufigkeitsverteilungen durchgeführter perioperativer Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Zentrumsbehandlung im untersuchten Zeitraum 2002-2012	66
Abbildung 27: Relative Häufigkeitsverteilung der perioperativen Therapieschemata für Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=518) im Zeitverlauf (2007-2012)	67
Abbildung 28: Relative Häufigkeitsverteilung der perioperativen Therapieschemata für Nicht-Zentrumspatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=474) im Zeitverlauf (2007-2012)	67
Abbildung 29: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapieschemata bei UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Geschlecht	69
Abbildung 30: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung nach Diagnosealter für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	71
Abbildung 31: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata nach Diagnosealter für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	71
Abbildung 32: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Höhenlokalisation des Tumors	74
Abbildung 33: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Höhenlokalisation	74
Abbildung 34: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach UICC-Stadium im untersuchten Zeitraum 2002-2012	75

Abbildung 35: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung einer durchgeführten neoadjuvanten Behandlung für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=362) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	76
Abbildung 36: Entwicklung der relativen Häufigkeitsverteilung einer durchgeführten neoadjuvanten Behandlung für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=630) im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	77
Abbildung 37: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgeteilt in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II (n=362) im Vergleich zu UICC-Stadium III (n=630), mittleres/unteres Rektumdrittel (Zeitraum 2002-2012)	79
Abbildung 38: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II (n=362) im Vergleich zu UICC-Stadium III (n=630), mittleres/unteres Rektumdrittel im Zeitverlauf (Zeitraum 2002-2012)	80
Abbildung 39: Relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach Grading (G1-G3/4) (Zeitraum 2002-2012)	82
Abbildung 40: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) von Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Grading (G1-G3/4) (Zeitraum 2002-2012)	82
Abbildung 41: Relative Häufigkeitsverteilung einer adjuvanten Behandlung (unabhängig von einer neoadjuvanten Therapie) aufgegliedert nach der Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012	85
Abbildung 42: Relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) in Abhängigkeit von der Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012	85
Abbildung 43: Lymphgefäßinvasion nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012	88
Abbildung 44: Veneninvasion nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012	89
Abbildung 45: Residualstatus nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012	91
Abbildung 46: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	94
Abbildung 47: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach UICC-Stadium im Vergleich	95
Abbildung 48: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung	96
Abbildung 49: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata	97
Abbildung 50: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata unter Ausschluss frühverstorbener Patienten ( $\leq 6$ Monate nach Diagnose)	99
Abbildung 51: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung	101



Abbildung 52: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung	101
Abbildung 53: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium II, mittleres/unteres Rektumdrittel nach perioperativen Therapieschemata	103
Abbildung 54: Kumuliertes Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit UICC-Stadium III, mittleres/unteres Rektumdrittel nach neoadjuvanter Behandlung	104
Abbildung 55: Kumulierte Gesamtrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	105
Abbildung 56: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	106
Abbildung 57: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	106
Abbildung 58: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Vergleich (n=992)	108
Abbildung 59: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Vergleich (n=992)	108
Abbildung 60: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel im Vergleich (n=992)	109
Abbildung 61: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	111
Abbildung 62: Kumulierte Lokoregionärrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	111
Abbildung 63: Kumulierte Fernmetastasenrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	112
Abbildung 64: Kumulierte Gesamtrezidivrate für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	114
Abbildung 65: Kumulierte Lokoregionärrezidivraten für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	115
Abbildung 66: Kumulierte Fernmetastasenrezidivraten für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	117
Abbildung 67: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	118
Abbildung 68: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	119
Abbildung 69: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	119
Abbildung 70: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Vergleich	120
Abbildung 71: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Vergleich	121
Abbildung 72: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Vergleich	121
Abbildung 73: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	122
Abbildung 74: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	123
Abbildung 75: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	123

Abbildung 76: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (alle Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	125
Abbildung 77: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (lokoregionäre Rezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	126
Abbildung 78: Kumuliertes rezidivfreies Überleben (Fernmetastasenrezidive) für UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach perioperativen Therapieschemata	128
Abbildung 79: Relative Häufigkeitsverteilung der Zentrumsbehandlung (Zentrum, Vorzentrum, andere Klinik) im Zeitverlauf für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992 ; Zeitraum 2002-2012)	145
Abbildung 80: Gesamtüberleben nach Zentrumsstatus in der univariablen Cox-Regressionsanalyse für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	146
Abbildung 81: Gesamtüberleben (OAS) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse (adjustiert nach Diagnosealter und Geschlecht) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	149
Abbildung 82: Gesamtüberleben (OAS) in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse (adjustiert nach Diagnosealter, Geschlecht, Rektumdrittel, UICC-Stadium und Grading) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	150

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: G-Kategorien der Tumordifferenzierung nach WHO (Senn et al. 2001): Differenzierungsgrad der Tumorzellen und Tumorzelltyp	4
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (Klein et al. 2003)(Wittekind et al. 2010)	5
Tabelle 3: Prä- und Suffixe der T-Klassifikation zur genaueren Differenzierung des T-Status des Tumors (UICC-TNM-Klassifikation) (www.onkologie2013.de)	6
Tabelle 4: R-Status nach TNM-Klassifikation zur Beurteilung des Residualtumors (Klein et al. 2003)	6
Tabelle 5: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Wittekind et al. 2010, www.onkodin.de)	7
Tabelle 6: Kriterien für geeignete Qualitätsindikatoren nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013 (DKG, AWMF, DKH 2014)	25
Tabelle 7: Postoperative pathohistologische Bezeichnungen der Tumore im Gesamtkollektiv (n=2484), mit absoluten und relativen Häufigkeitsangaben	38
Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs von Rektumkarzinompatienten (n=2484) aufgeteilt in die UICC-Stadien I-IV im untersuchten Zeitraum 2002-2012	39
Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der präoperativen Gradingangaben im Gesamtkollektiv (n=2484) von Rektumkarzinompatienten im untersuchten Zeitraum 2002-2012	41
Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der postoperativen Gradingangaben im Gesamtkollektiv (n=2484) von Rektumkarzinompatienten im untersuchten Zeitraum 2002-2012	41
Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs an Rektumkarzinompatienten (n=2484) nach Zentrumsbehandlung in den Zeiträumen 2007-2012 und 2002-2012	43
Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeitsverteilungen der durchgeführten Operationstechniken im untersuchten Zeitraum 2002-2012 im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484) aufgegliedert nach UICC-Stadium I-IV	45
Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten Operationstechniken im untersuchten Zeitraum 2002-2012, im Gesamtkollektiv der Rektumkarzinompatienten (n=2484), aufgegliedert nach Höhenlokalisation des Tumors (oberes/mittleres/unteres Rektumdrittel/mehrere Teilbereiche)	47
Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten Operationstechniken aufgegliedert nach Höhenlokalisation des Tumors nach Rektumdrittel bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Drittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	49
Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata im Gesamtkollektiv an Rektumkarzinompatienten (n=2484) im untersuchten Zeitraum 2002-2012, aufgeteilt in Untergruppen mit gleicher Therapieempfehlung nach aktuellen S3-Leitlinien Kolorektales Karzinom (DKG, AWMF, DKH 2014)	50
Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung bei Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	52
Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	

(n=992) nach Diagnosezeitraum vor bzw. nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012)	53
Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der neoadjuvanten Behandlung von Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) in Abhängigkeit einer Zentrumsbehandlung (Zeitraum 2002-2012)	55
Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapieschemata (aufgeteilt in vier Therapiegruppen) für Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002- 2012	58
Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der durchgeführten perioperativen Therapie bei Rektumkarzinompatienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012	59
Tabelle 21: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit einer leitlinienadhärenten perioperativen Therapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), aufgeteilt nach Diagnosejahr (2002- 2012)	60
Tabelle 22: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit einer leitlinienadhärenten Therapie (neoadj RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach Diagnosezeitraum vor/nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren (2002-2006 bzw. 2007-2012)	61
Tabelle 23: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung perioperativer Therapieschemata für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach Zentrumsbehandlung (2002-2012)	65
Tabelle 24: Diagnosealter aufgegliedert nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung (Mittelwert, Median, Standardabweichung) für Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	72
Tabelle 25: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) in Abhängigkeit des Diagnosealters $\leq 60$ Jahre bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	72
Tabelle 26: Absolute und relative Häufigkeiten der durchgeführten perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) in Abhängigkeit vom Diagnosealter bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	72
Tabelle 27: Absolute und relative Häufigkeiten neoadjuvanter Behandlung aufgeteilt nach UICC-Stadium II (n=362) und III (n=630) im mittleren/unteren Rektumdrittel über den untersuchten Zeitraum 2002-2012	76
Tabelle 28: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit der perioperativen Therapie (aufgeteilt in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), aufgegliedert nach UICC-Stadium (im untersuchten Zeitraum 2002-2012)	78
Tabelle 29: Absolute und relative Durchführungshäufigkeit leitlinienadhärenter perioperativer Radiochemotherapie (neoadj. RT/RCT + adj. CT) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) (Zeitraum 2002-2012)	79
Tabelle 30: Absolute und relative Häufigkeiten untersuchter Lymphknoten bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach der durchgeführten perioperativen Therapie (getrennt nach vier Therapiegruppen nach Leitlinien), im Zeitraum 2002-2012	83
Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Lymphgefäß- und Veneninvasion bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) im untersuchten Zeitraum 2002-2012	86

Tabelle 32: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lymph- und Venengefäßbeteiligung nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012	87
Tabelle 33: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lymph- und Venengefäßbeteiligung nach durchgeführten perioperativen Therapien (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992), im Zeitraum 2002-2012	88
Tabelle 34: Absolute und relative Häufigkeiten der Residualklassifikation nach durchgeführter perioperativen Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen nach Leitlinien) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III im mittleren/unteren Rektumdrittel (n=992) im Zeitraum 2002-2012	90
Tabelle 35: Zusammenfassung der absoluten und relativen Häufigkeiten klinischer und pathologischer Einflussfaktoren nach durchgeführtem perioperativen Therapieschema (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	92
Tabelle 36: Zusammenfassung der absoluten und relativen Häufigkeiten klinischer und pathologischer Einflussfaktoren nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	93
Tabelle 37: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	97
Tabelle 38: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel unter Ausschluss frühverstorbenen Patienten (innerhalb eines halben Jahres nach Diagnose)	99
Tabelle 39: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und das mediane Überleben (in Jahren) nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	100
Tabelle 40: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresüberleben (5Y-OAS in %) und mediane Überleben (in Jahren) nach Therapieschemata bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	102
Tabelle 41: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die Gesamtrezidive, lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) aufgegliedert nach UICC-Stadium: Anzahl an Patienten (n) und 5-Jahresrezidivrate (in %)	107
Tabelle 42: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die Gesamtrezidive, lokoregionären Rezidive und Fernmetastasenrezidive aufgegliedert nach neoadjuvanter Behandlung bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an Patienten (n) und 5-Jahresrezidivrate (in %)	110
Tabelle 43: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierte Gesamtrezidivrate nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl der Rezidive (n) und kumulierte 5-Jahresgesamtrezidivrate (in %)	113
Tabelle 44: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierten lokoregionären Rezidivraten nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an lokoregionären Rezidiven (n) und kumulierte 5-Jahresrate für lokoregionäre Rezidive	115
Tabelle 45: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für die kumulierten Fernmetastasenrezidivraten nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert	

in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992): Anzahl an Fernmetastasenrezidiven (n) und kumulierte 5-Jahresrate für Fernmetastasenrezidive	116
Tabelle 46: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 10-Jahresrezidivfreie Überleben (10Y-RFS) (in %) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) für Gesamtrezidive, lokoregionäre Rezidive, sowie Fernmetastasenrezidive	118
Tabelle 47: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für Gesamtrezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	125
Tabelle 48: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für lokoregionäre Rezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	126
Tabelle 49: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahresrezidivfreie Überleben (5Y-RFS) (in %) und das 8-Jahresrezidivfreie Überleben (8Y-RFS) (in %) für Fernmetastasenrezidive nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	127
Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzer zu Überlebens- und Rezidivhäufigkeiten (medianes Überleben, 5-Jahresüberleben [5Y-OAS], Gesamtrezidive, lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasenrezidive und rezidivfreies Überleben) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach UICC-Stadium, neoadjuvanter Behandlung und durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)	129
Tabelle 51: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992), nach neoadjuvanter Behandlung	130
Tabelle 52: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	132
Tabelle 53: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)	134
Tabelle 54: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)	136
Tabelle 55: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	137
Tabelle 56: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach neoadjuvanter Behandlung	139
Tabelle 57: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)	140
Tabelle 58: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel	

(n=992) nach durchgeführter perioperativer Therapie (aufgegliedert in vier Therapiegruppen)	143
Tabelle 59: Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben nach neoadjuvanter Behandlung, sowie perioperativen Therapieschemata (aufgegliedert in vier Therapiegruppen) bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	144
Tabelle 60: Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OAS) nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	146
Tabelle 61: Absolute und relative Häufigkeiten der Therapie und klinischer und histopathologischer Einflussfaktoren nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	148
Tabelle 62: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OAS) nach Zentrumsstatus bei Patienten mit UICC-Stadium II und III, mittleres/unteres Rektumdrittel (n=992)	149
Tabelle 63: Ergebnisse großer Studien zu Überleben und Rezidiv nach durchgeführter perioperativer Therapie (5Y-OAS: 5-Jahres-Gesamtüberleben, 10Y-OAS: 10-Jahres-Gesamtüberleben, 5Y-DFS: 5-Jahresrezidivfreies Überleben, 10Y-OAS: 10-Jahresrezidivfreies Überleben, 5Y-LRR: 5-Jahres-Lokalrezidivrate)	158
Tabelle 64: Ergebnisse großer Studien zu Überleben und Rezidiv nach neoadjuvanter Behandlung (5Y-OAS: 5-Jahres-Gesamtüberleben, 10Y-OAS: 10-Jahres-Gesamtüberleben, 5Y-DFS: 5-Jahresrezidivfreies Überleben, 10Y-OAS: 10-Jahresrezidivfreies Überleben, 5Y-LRR: 5-Jahres-Lokalrezidivrate)	159

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst gilt mein besonderer Dank für die Übernahme der Rolle des Doktorvaters und ersten Gutachters, sowie für die freundliche fachliche Unterstützung während der gesamten Zeit des Erstellens meiner Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke herzlich bedanken, die mir als Institutsleiterin des Tumorzentrums Regensburg die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation zu verfassen, mir stets mit konstruktiven Vorschlägen zur Seite stand und mich in allen Belangen umgehend und freundlich unterstützt hat.

Meinem Betreuer am Tumorzentrum Regensburg, Herrn Dr. med. Michael Gerken, gilt mein ganz besonderer Dank. In zahlreichen Treffen hat er mir während der Erstellung meiner Dissertation geduldig und unermüdlich alle Fragen beantwortet und war mir als Betreuer eine unverzichtbare beratende und kompetente Unterstützung.

Auch den anderen Mitarbeitern des Tumorzentrums Regensburg danke ich für die freundliche Hilfe und für die Herzlichkeit, mit der ich als Doktorandin aufgenommen wurde.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, die mich immer uneingeschränkt und vielseitig auf meinem Weg durch das Studium unterstützt und mir liebevollen Rückhalt gegeben haben. Beim Erstellen meiner Dissertation waren Sie mir eine wichtige mentale Unterstützung und standen mir stets mit motivierenden Worten zur Seite, wenn es um das Bewältigen neuer Aufgaben ging.

Meinen Studienfreunden möchte ich danken, für unzählige unvergessliche gemeinsame Erlebnisse während meiner Zeit an der Universität Regensburg. Ohne ihre Freundschaft und Unterstützung würde ich nicht mit so viel Freude an diese Zeit zurückdenken.



## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name:	Franziska Eva König
geboren am:	18. Juni 1991
Familienstand:	ledig

### **Schulbildung**

09/1997-08/2001	Alexander-von-Humboldt-Volksschule, Bad Steben
09/2001-06/2010	Hochfrankengymnasium, Naila
05/2010	Abitur

### **Hochschulbildung**

09/2010-11/2016	Studium Humanmedizin, Universität Regensburg
09/2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Promotion**

05/2013-03/2015	Erstellung der Dissertation zum Thema „Perioperative Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms – Entwicklung des Versorgungsstandes, Leitlinienadhärenz und Ergebnisqualität im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg“ am Tumorzentrum Regensburg
-----------------	---

### **Beruflicher Werdegang**

seit 02/2017	Assistenzärztin an der Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen
--------------	---